

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

Intrathekales 1%iges 2-Chloroprocain im Vergleich zu  
0,5%iges Bupivacain für ambulante Operationen.  
Eine prospektive, beobachterverblindete, randomisierte  
klinische Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Katharina Leschka aus Vohenstrauß  
Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 26.06.2017:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Kirschbaum

Meinem Vater

## Inhaltsverzeichnis:

<u>1.</u>	<u>Einleitung .....</u>	<u>8</u>
<u>1.1.</u>	<u>Historische Hintergründe .....</u>	<u>8</u>
<u>1.1.1.</u>	<u>Lokalanästhetika .....</u>	<u>8</u>
<u>1.1.2.</u>	<u>Spinalanästhesie .....</u>	<u>10</u>
<u>1.2.</u>	<u>Die ambulante Chirurgie .....</u>	<u>10</u>
<u>1.3.</u>	<u>Die Entwicklung der Fragestellung.....</u>	<u>11</u>
<u>1.3.1.</u>	<u>Typische Nebenwirkungen der Spinalanästhesie .....</u>	<u>12</u>
<u>1.3.1.1.</u>	<u>Der postspinale Punktionskopfschmerz .....</u>	<u>12</u>
<u>1.3.1.2.</u>	<u>Postoperativer Harnverhalt.....</u>	<u>13</u>
<u>1.3.1.3.</u>	<u>TNS .....</u>	<u>14</u>
<u>1.3.2.</u>	<u>Vorteile der Spinalanästhesie .....</u>	<u>15</u>
<u>1.3.3.</u>	<u>Lösungsansatz .....</u>	<u>16</u>
<u>2.</u>	<u>Patienten, Material und Methoden .....</u>	<u>18</u>
<u>2.1.</u>	<u>Patienten.....</u>	<u>18</u>
<u>2.1.1.</u>	<u>Einschlusskriterien .....</u>	<u>18</u>
<u>2.1.2.</u>	<u>Ausschlusskriterien .....</u>	<u>19</u>
<u>2.1.3.</u>	<u>Abbruchkriterien .....</u>	<u>20</u>
<u>2.1.4.</u>	<u>Randomisierung .....</u>	<u>20</u>
<u>2.2.</u>	<u>Medikation .....</u>	<u>21</u>
<u>2.2.1.</u>	<u>Testbehandlung .....</u>	<u>21</u>
<u>2.2.2.</u>	<u>Referenzbehandlung.....</u>	<u>21</u>
<u>2.3.</u>	<u>Methoden .....</u>	<u>21</u>
<u>2.3.1.</u>	<u>Spinalanästhesie .....</u>	<u>21</u>

2.3.2. Die Bromage-Skala .....	24
2.3.3. Die pin-prick-Methode .....	25
2.4. Studienbeschreibung .....	26
2.4.1. Primärer Endpunkt .....	26
2.4.2. Sekundäre Endpunkte .....	27
2.4.3. Sicherheitsendpunkte .....	27
2.4.4. Ablauf .....	27
2.4.4.1. Visite 1 .....	28
2.4.4.2. Visite 2 .....	29
2.4.4.3. Visite 3 und Visite 4 .....	31
2.5. Angaben zur Statistik .....	32
2.5.1. Datenanalyse .....	32
2.5.2. Fallzahlkalkulation .....	33
3. Ergebnisse .....	34
3.1. Änderung der Studiendurchführung bzw. der statistischen Analyse .....	35
3.2. Perioperative Daten .....	36
3.2.1. Lagerung bei Injektion und Injektionsnadel .....	36
3.2.2. Lagerung intraoperativ, durchgeführte Operationen und Operationsdauer .....	36
3.3. Demografische Daten .....	37
3.4. Primärer Endpunkt .....	39
3.5. Sekundäre Endpunkte .....	40
3.6. Sicherheitsendpunkte .....	42
3.6.1. TNS .....	42
3.6.2. Unerwünschte Ereignisse .....	42
3.6.2.1. Alle unerwünschten Ereignisse .....	42

3.6.2.2. In möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetretene unerwünschte Ereignisse .....	45
3.6.3. Vitalparameter .....	45
3.7. Medikamentendaten .....	46
3.7.1. Prämedikation und Medikamenteninjektion .....	46
3.8. Abweichungen vom Studienprotokoll .....	46
4. Diskussion.....	47
4.1. Geschichtlicher Hintergrund zum Einsatz von 2-Chloroprocain .....	47
4.2. Aktuelle Studien zu 2-Chloroprocain .....	51
4.3. Die vorliegende Studie .....	54
4.4. Ergebnisse im Vergleich .....	56
4.4.1. Vorgabe .....	56
4.4.2. Primärer Endpunkt.....	56
4.4.3. sekundäre Endpunkte .....	57
4.4.3.1. Zeit bis zum Erreichen der motorischen Blockade ( $T_{mb}$ ) .....	58
4.4.3.2. Zeit bis zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade ( $T_{sbMAX}$ ).....	58
4.4.3.3. Zeit bis zum Abklingen der motorischen Blockade ( $T_{mb=0}$ ).....	59
4.4.3.4. Zeit bis zum Ende der Anästhesie ( $T_{ea}$ ).....	60
4.4.3.5. Zeit bis zum freien Gehen ( $T_{ua}$ ).....	60
4.4.3.6. Zeitpunkt, an dem zum ersten Mal Analgetika verlangt werden ( $T_{an}$ ).....	61
4.4.3.7. Zeitpunkt einer möglichen Entlassung ( $T_{hd}$ ) .....	62
4.4.3.8. Auftreten einer Harnretention.....	62
4.4.4. Sicherheitsendpunkte .....	64
4.4.4.1. TNS .....	64
4.4.4.2. Unerwünschte Ereignisse .....	65

4.4.4.3.	<u>Vitalparameter .....</u>	<u>69</u>
4.4.4.4.	<u>Sonstiges.....</u>	<u>69</u>
4.4.5.	<u>Limitationen der Studie.....</u>	<u>69</u>
4.4.5.1.	<u>Volumina .....</u>	<u>69</u>
4.4.5.2.	<u>Multicenterstudie.....</u>	<u>70</u>
4.4.5.3.	<u>Applikation .....</u>	<u>71</u>
4.4.5.4.	<u>Patientenkollektiv .....</u>	<u>71</u>
4.4.5.5.	<u>Sonstiges.....</u>	<u>71</u>
4.4.6.	<u>Klinischer Ausblick.....</u>	<u>72</u>
5.	<u>Zusammenfassung .....</u>	<u>74</u>
6.	<u>Summary .....</u>	<u>76</u>
7.	<u>Anhang .....</u>	<u>77</u>
8.	<u>Literaturverzeichnis.....</u>	<u>81</u>
9.	<u>Abkürzungsverzeichnis.....</u>	<u>87</u>
10.	<u>Verzeichnis der Akademischen Lehrer .....</u>	<u>88</u>
11.	<u>Danksagung.....</u>	<u>89</u>

# 1. Einleitung

## 1.1. Historische Hintergründe

### 1.1.1. Lokalanästhetika

Mehr als ein Jahrhundert ist es nun her, dass Kokain als Lokalanästhetikum erstmals im klinischen Alltag verwendet wurde. Nachdem Von Anrep 1880 vorgeschlagen hatte, Kokain aufgrund seiner betäubenden Wirkung auf Schleimhäute in der Chirurgie zu verwenden, führte Koller 1884 zunächst Selbstversuche und anschließend auch die erste Glaukomoperation in Lokalanästhesie durch<sup>20</sup>. Innerhalb weniger Wochen beschäftigten sich Forscher und Kliniker weltweit mit dem Effekt von Kokain<sup>88</sup>. Bald sah man jedoch ein, dass Kokain als Lokalanästhetikum keine guten Eigenschaften aufwies. 1904 stellte Einhorn erstmalig Procain her, womit nun ein zufriedenstellendes Pharmakon dieser Klasse erhältlich war. Ein weiterer Schritt war die Entdeckung des Lidocains 1943 durch Löfgren und Lundquist<sup>152</sup>. Die Grundstruktur aller heutzutage klinisch eingesetzten Lokalanästhetika, der Aminoester und der Aminoamide, war nun bekannt.

1957 wurde Bupivacain zum ersten Mal von Bo af Ekenstam und seiner Forschungsgruppe synthetisiert<sup>20</sup>. Es gehört zu den Lokalanästhetika der Aminoamidgruppe. Seine Wirkung wurde seit der ersten klinischen Anwendung 1963<sup>67</sup> in zahlreichen Studien nachgewiesen<sup>21</sup>, genauso wie sein geringes Nebenwirkungspotential. Insgesamt zählt es zu den in Deutschland am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika, vor allem im Rahmen der Spinalanästhesie wird es als Standardmedikation<sup>160</sup> eingesetzt.



2-Chloroprocain wurde 1951 durch Foldes und McNall eingeführt<sup>46</sup>.

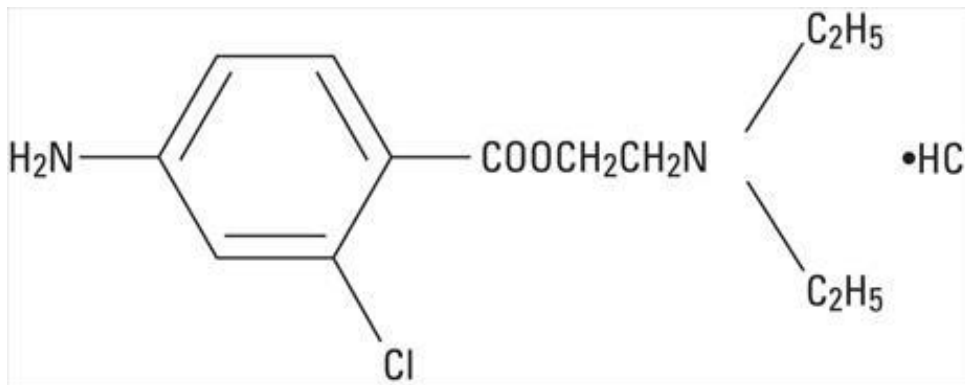


Bild 1. Strukturformel 2-Chloroprocain<sup>68</sup>

Es gehört zu der Gruppe der Aminoester und ist ein Derivat des Procains mit einem Chloridatom am Benzolring. Es ist seit 1955 auf dem US-amerikanischen Markt erhältlich und für periphere Nervenblockaden und Epiduralanästhesien zugelassen. Obwohl Foldes und McNall 2-Chloroprocain auch im Rahmen von Spinalanästhesien untersuchten und gute Ergebnisse erzielten<sup>46</sup>, war zu diesem Zeitpunkt kaum Interesse an einem weiteren kurzwirksamen Lokalanästhetikum vorhanden, da mit Lidocain bereits ein solches zur Verfügung stand.

Zu Beginn der 1980er kam es bei der Anlage von Epiduralanästhesien zu versehentlicher intrathekaler Injektion relativ großer Mengen von 2-Chloroprocain<sup>99,117,121</sup>. Die insgesamt acht betroffenen Patienten erhielten 2-Chloroprocain als 2%- oder 3%ige Lösung, in Gesamtdosen zwischen 360 und 840mg, teils in Kombination mit Bupivacain, teils mit Epinephrin gemischt. Die auftretenden Beschwerden waren unterschiedlicher Symptomatik, vom Cauda equina Syndrom über rein motorische Einschränkungen zu ausschließlich sensorischen Beschwerden.

Daraufhin entbrannte eine Diskussion über die Verwendung von 2-Chloroprocain gerade in Bezug auf Spinalanästhesie. Nach vielen aufgrund dessen durchgeführten Studien mit teils unterschiedlichen Ergebnissen ist man gegenwärtig der Meinung, dass die Ursache der neurologischen Beschwerden in der Kombination des niedrigen pH-Wertes der Lösung mit dem damals verwendeten Konservierungsmittel Natriumbisulfit zu finden ist<sup>84</sup>. Seit 1994 ist 2-Chloroprocain in 2%- und 3%iger Konzentration, konservierungs- und lösungsmittelfrei, erhältlich<sup>110</sup>, seit 2008 ist es auch als 1%ige Lösung erwerbbar<sup>109</sup>. Es war jedoch bis dato nicht für Spinalanästhesien zugelassen.

## **1.1.2. Spinalanästhesie**

Nach der Entdeckung des Kokains als Lokalanästhetikum führte August Bier mit dieser Substanz 1898 die erste Spinalanästhesie durch<sup>156</sup>. Er bezeichnete dies selbst als „Cocainisierung des Rückenmarkes“<sup>16</sup>.

Bereits kurz nach ihrer Einführung erlangte die Spinalanästhesie zusehends Aufmerksamkeit<sup>10</sup> und so wurde sie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts immer häufiger eingesetzt<sup>108</sup>. Nach einigen Kontroversen<sup>156</sup> wurde diese Technik Ende der 1980er Jahre erneut häufiger verwendet<sup>34</sup>.

Die Indikationen für eine Spinalanästhesie sind vielseitig. So können Eingriffe im Unter- und Mittelbauch, an der Hüfte und den unteren Extremitäten, an Blase und Prostata, geburtshilfliche und gynäkologische Eingriffe, Operationen im Dammbereich und sogar Bandscheibenvorfälle in Spinalanästhesie durchgeführt werden.

Heutzutage ist die Spinalanästhesie die im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzte Regionalanästhesie<sup>108</sup>.

## **1.2. Die ambulante Chirurgie**

Unter der Prämisse der Wirtschaftlichkeit muss im deutschen Gesundheitssystem vermehrt auf Kostenersparnis geachtet werden. Dies hat unter anderem dazu geführt, dass eine immer größere Anzahl von Operationen als ambulante Eingriffe durchgeführt wird. Die ambulante Chirurgie bietet für Patienten neben dem geringeren Risiko von nosokomialen Infektionen den Vorteil sich nach dem Eingriff in häuslicher Umgebung erholen zu können<sup>126</sup>.

Dabei muss sowohl die Patientensicherheit gewährleistet sein als auch auf die Patientenzufriedenheit geachtet werden.

Vor diesem Hintergrund sieht sich die ambulante Chirurgie mit dem Problem konfrontiert, dass keine direkte längere postoperative Überwachung mehr durch ärztliches oder pflegerisches Personal gewährleistet ist. Bei sorgfältiger Auswahl der Patienten, die für eine ambulante

Operation in Frage kommen, ist das Risiko einer Komplikation jedoch gering<sup>42</sup>. Entscheidend ist die ausführliche Aufklärung der Patienten im Vorfeld. Sie müssen die möglichen Komplikationen kennen und wissen, wie darauf zu reagieren ist. Außerdem muss sich eine Begleitperson um einen sicheren Heimtransport kümmern und eine häusliche Versorgung gegeben sein<sup>126</sup>.

Trotzdem kann eine stationäre Aufnahme nötig werden. Die häufigsten Gründe hierfür sind Übelkeit und Erbrechen und unkontrollierte Schmerzen<sup>119</sup>.

Da ambulante Eingriffe häufig mit eher geringen Operationstraumen verbunden sind, hängt die Entlassung der Patienten meist vom Abklingen der Anästhesie ab<sup>119</sup>. Idealerweise kann ein Aufenthalt im Aufwachraum stark verkürzt oder sogar umgangen werden; auf die Reduktion von Nebenwirkungen wie Hypotension, Schmerzen, PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen) und Miktionsprobleme muss gesondert geachtet werden<sup>160</sup>.

Vor diesem Hintergrund ist es von entscheidender Bedeutung, eine geeignete Anästhesietechnik in Bezug auf die ambulante Situation zu wählen.

## **1.3. Die Entwicklung der Fragestellung**

Trotz vieler Vorteile wurden ambulante Operationen in Spinalanästhesie bis Mitte der 1990er Jahre nur zurückhaltend durchgeführt<sup>45,128</sup>. Dies lag einerseits an der geringen Erfahrung beim Einsatz regionaler Techniken in der Tageschirurgie<sup>50</sup>, andererseits an dem häufigen Auftreten von den für diese Technik typischen Nebenwirkungen. Dazu gehören der postspinale Punktionskopfschmerz, Harnverhalt und transiente neurologische Symptome (TNS).

## **1.3.1. Typische Nebenwirkungen der Spinalanästhesie**

### **1.3.1.1. Der postspinale Punktionskopfschmerz**

Der postspinale Punktionskopfschmerz, auch Postdurapunktionskopfschmerz genannt, trat bereits bei der ersten, von August Bier durchgeführten, Spinalanästhesie auf. Schon er vermutete einen Zusammenhang mit dem Verlust von Liquor<sup>16</sup>.

Die Symptome des postspinalen Punktionskopfschmerzes sind typischerweise 24 bis 48 Stunden nach erfolgter Spinalanästhesie auftretende Kopf- und Rückenschmerzen, die mit Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Hörstörungen sowie psychischer Verstimmung vergesellschaftet sein können<sup>108</sup>. Die Kopfschmerzen sind lagerungsabhängig, sie verschlimmern sich beim Aufrichten des Körpers<sup>143</sup>.

Der genaue Pathomechanismus des postspinalen Punktionskopfschmerzes ist noch nicht bis ins Detail geklärt. Bekannt ist, dass es aufgrund der Duraperforation bei der Spinalanästhesie zu einem Verlust von Liquor und dadurch zu einem Unterdruck im Liquorraum kommt. Aufgrund dessen könnte ein Zug an intrakraniellen Strukturen verursacht werden, die wiederum schmerzsensibel sind und so Kopfschmerzen hervorrufen könnten. Eine andere Erklärung begründet sich auf der Monro-Kellie-Doktrin. Sie besagt, dass das Volumen aus Gehirn, Liquor und intrakraniell Blut konstant bleibt. Verringert sich das Liquorvolumen wird dies durch eine Venodilatation ausgeglichen, die wiederum Kopfschmerzen auslösen kann<sup>143</sup>.

Die Größe der Duraperforation wird stark von der Größe der gewählten Nadel beeinflusst. Heutzutage werden Nadeln mit einem Außendurchmesser von 25 bis 27G (Gauge) empfohlen. Auch die Art der Nadel spielt eine Rolle. Die frühere Annahme, dass Durafasern longitudinal verlaufen und somit ein Schnitt möglichst längs dieser Fasern zu einem kleineren Loch in der Dura führen würde, kann nicht mehr aufrecht erhalten werden<sup>143</sup>. Allerdings tritt der postspinale Kopfschmerz beim Einsatz von sogenannten atraumatischen Nadeln, den Pencil-point-Nadeln (Sprotte oder Whitacre), die die Durafasern auseinanderdrängen und nicht schneiden sollen, deutlich seltener auf als beim Einsatz von konventionellen Nadeln mit Quincke-Schliff<sup>108</sup>.

Weitere Risikofaktoren für den postspinalen Punktionskopfschmerz sind eine hohe Anzahl an Punktionsversuchen<sup>57</sup>, ein Patientenalter unter 40 Jahren<sup>32</sup> sowie weibliches Geschlecht<sup>31</sup>.

Der postspinale Kopfschmerz stellt immer noch die häufigste Komplikation einer erfolgreichen Spinalanästhesie dar<sup>108</sup>. Während die Inzidenz bei der Einführung dieser Technik noch bei 66% lag<sup>143</sup>, ist sie nach der Einführung von feineren und atraumatischen Nadeln deutlich gesunken<sup>58</sup>. Bei der Verwendung von Whitacre-Nadeln liegt sie bei Nadelgrößen von 25G bis 27G zwischen 0,7 und maximal 5,6%<sup>19,143,145</sup>. Noch geringer (<2%) liegt sie bei Verwendung von Nadeln mit 29G oder kleiner, die allerdings so fein sind, dass sich die Anlage einer Spinalanästhesie häufiger technisch schwierig gestaltet<sup>143</sup>.

Die symptomatische Therapie des postspinalen Punktionskopfschmerzes besteht in der Gabe von nicht-steroidalen Analgetika, Opioiden, Antiemetika, gelegentlich auch Triptanen und Rehydratation. Die früher geforderte strenge Bettruhe – und damit die Unvereinbarkeit von Spinalanästhesie und ambulanten Eingriffen – hat keinen prophylaktischen Effekt<sup>9,57,140</sup>.

Es konnte bisher keine Lagerung gefunden werden, welche die Symptome günstig beeinflusst, so dass der betroffene Patient aufgefordert werden sollte, in der für ihn angenehmsten Position zu liegen<sup>143</sup>. Sollte nach mehreren Tagen keine Besserung aufgetreten sein, greift man zum epiduralen Blutpflaster, auch Bloodpatch genannt<sup>108</sup>.

### **1.3.1.2. Postoperativer Harnverhalt**

Die Häufigkeit des postoperativen Harnverhalts wird mit 1,5-3% angegeben<sup>160</sup>. Erklärt wird er mit einer verlängerten Blockade parasympathischer Nerven im Sakralbereich, die sich aufgrund ihres geringen Durchmessers erst sehr spät von der Wirkung der Spinalanästhesie erholen<sup>108</sup>.

Zu den Hochrisikopatienten für den postspinalen Harnverhalt gehören ältere Männer<sup>108</sup>, außerdem Patienten, bei denen eine Leistenhernienreparatur, anorektale oder urologische Eingriffe durchgeführt werden<sup>32</sup>. Andere Risikofaktoren sind ein anamnestisch eruiertes Harnverhalt (z. B. bei Prostataerkrankungen oder bei vorangegangenen Operationen) und perioperative Katheterisierung<sup>97</sup> sowie Angst und Schmerzen<sup>160</sup>.

Ein postoperativer Harnverhalt tritt umso häufiger auf, je länger die Dauer der Spinalanästhesie ist<sup>8,108</sup>. Musste aufgrund von Hypotension eine hohe Volumengabe erfolgen, ist das Risiko eines postspinalen Harnverhaltes ebenfalls erhöht. Normalerweise ist jedoch eine Volumengabe von 3-4ml/kgKG bei einer Spinalanästhesie ausreichend<sup>9</sup>, so dass ein erhöhtes Blasenvolumen vermieden werden kann.

Prophylaktisch sollte außerdem eine frühe Mobilisierung angestrebt werden<sup>160</sup>.

Bei Risikopatienten ist die erfolgte Miktio ein entscheidendes Entlassungskriterium. Die Bestimmung des Blasenvolumens mittels Ultraschall kann helfen, einen Harnverhalt rechtzeitig zu erkennen und zu therapieren<sup>112</sup>.

Bei ausführlicher Aufklärung, wie im Falle eines Harnverhaltes zu reagieren ist, können ambulante Patienten, die keine Risikofaktoren aufweisen, gerade beim Einsatz von kurzwirksamen Spinalanästhetika auch ohne erfolgte Miktio entlassen werden<sup>102</sup>.

### **1.3.1.3. TNS**

TNS steht als Abkürzung für transiente neurologische Symptome. Zunächst auch als transiente radikuläre Irritation bezeichnet<sup>115</sup> wurde der Symptomkomplex erstmalig 1993 von Schneider et al.<sup>127</sup> bei der Verwendung von 5%igem Lidocain für eine Spinalanästhesie beschrieben.

Hierbei treten innerhalb von 6-36 Stunden nach einer erfolgten und bereits wieder abgeklungenen Spinalanästhesie dumpfe, brennende Rückenschmerzen auf. Diese Schmerzen können im Verlauf symmetrisch in das Gesäß, die Oberschenkelvorder- und -hinterseiten sowie in die unteren Extremitäten ausstrahlen<sup>101,108,115,116</sup>. Sensomotorisch und sensorisch finden sich keine Einschränkungen<sup>63</sup>. Neurophysiologische Untersuchungen konnten bisher kein pathologisches Korrelat aufdecken<sup>43</sup>, die genaue Ätiologie bleibt ungeklärt<sup>64</sup>.

Risikofaktoren für die Entwicklung von TNS sind Adipositas<sup>66</sup> und Operationen in Steinschnittlage<sup>60,66</sup> bei Verwendung von Lidocain, Kniearthroskopie<sup>59,63,116</sup>, Schmerzen während der Injektion<sup>69</sup> und ambulanter Patientenstatus<sup>32</sup>. Letzteres war früher ein Argument gegen einen Einsatz von Spinalanästhesien bei ambulanten Operationen. Eine frühe Mobilisation zeigte jedoch keine erhöhte TNS-Rate<sup>43</sup>.

Die Therapie ist symptomatisch und besteht in der Gabe von nicht-steriodalen Antirheumatika<sup>84</sup>, falls nötig auch in Opioiden<sup>63</sup>. Gelegentlich können Muskelrelaxantien helfen<sup>115</sup>. Obwohl keine Residuen zurückbleiben und die Schmerzen durch adäquate Behandlung nach spätestens 10 Tagen (meistens ein bis drei Tagen) wieder abklingen<sup>159</sup>, stellen TNS für die betroffenen Patienten eine schwerwiegende Komplikation dar. Die Schmerzen können so stark sein, dass eine stationäre Aufnahme zur Schmerztherapie notwendig werden kann<sup>49</sup>.

Die Inzidenz von TNS hängt außerdem vom verwendeten Lokalanästhetikum ab. Beim Einsatz von Lidocain und Mepivacain ist sie hoch, sie liegt bei 16,9% bzw. 19,1%<sup>43</sup>, weswegen beide Medikamente heutzutage nur noch ungern für Spinalanästhesien verwendet werden.

Bei Bupivacain liegt die Inzidenz mit 1,1% deutlich niedriger<sup>43</sup>. Über den Einsatz von 2-Chloroprocain in Bezug auf die Häufigkeit von TNS liegen keine ausreichenden Daten vor. Bisherige Studien weisen jedoch auf eine geringe Inzidenz hin<sup>114,129,157,160</sup>.

## **1.3.2. Vorteile der Spinalanästhesie**

Als Standardverfahren für die Narkose wird häufig die Allgemeinanästhesie gesehen<sup>69</sup>.

Die Spinalanästhesie hat im Vergleich eine geringere Gesamtmortalität und -morbidity<sup>123</sup>. Die Angst vor den typischen Nebenwirkungen ist bei korrekter Technik, wie oben erläutert, unbegründet.

Es gibt noch weitere Vorteile einer Spinalanästhesie:

Verzögerungen in der Entlassung von ambulanten Patienten entstehen meist durch PONV, Benommenheit und postoperative Schmerzen<sup>155</sup>.

Die Inzidenz von PONV ist bei Spinalanästhesien deutlich niedriger<sup>32,82,160</sup> als bei Vollnarkosen. Der wichtigste Trigger für das Auftreten von PONV beim Einsatz der Spinalanästhesie ist die Hypotension<sup>160</sup>. Diese ist durch Verwendung möglichst niedriger Dosen von Lokalanästhetika vermeidbar und bleibt meist auf die kurze Phase einer intraoperativen Hypotension beschränkt. Die Vigilanz der Patienten bleibt bei der Spinalanästhesie erhalten. Dadurch kann ein postoperativer Aufenthalt im Aufwachraum umgangen werden. Vollnarkosetypische Komplikationen wie Halsschmerzen und Heiserkeit werden vermieden.

Zusätzlich ist die notwendige Dauer einer Nahrungskarenz kürzer. Die Darmmotilität ist wegen der Sympathikolyse bei Spinalanästhesie postoperativ schneller wieder erholt. Sowohl die frühere Nahrungsaufnahme als auch das Umgehen des Aufwachraumes fördern die Patientenzufriedenheit<sup>71</sup>. Viele Patienten würden sich nach einer erfolgten Spinalanästhesie wieder für diese Methode entscheiden<sup>37,50</sup>.

Auch die Kosten einer Spinalanästhesie sind im Vergleich zu einer Vollnarkose signifikant niedriger<sup>38,53</sup>, da die Ausgaben für Material und für die verwendeten Medikamente geringer ausfallen<sup>90,145</sup>. Die tendenziell längere Erholungsdauer<sup>160</sup> führt ebenfalls nicht zu höheren Kosten, da deutlich weniger Patienten postoperativ im personal- und damit kostenintensiven Aufwachraum betreut werden müssen.

In der unmittelbar postoperativen Phase sorgt die Spinalanästhesie für eine bessere Analgesie als die Vollnarkose<sup>71,82,101,108</sup>. Damit verbunden ist auch ein geringerer Bedarf an Analgetika<sup>92,155</sup>. Um einen Wundschmerz nach Abklingen der Spinalanästhesie zu vermeiden müssen die Patienten vor ihrer Entlassung mit einer Basisanalgesie und einem Bedarfsanalgetikum versorgt sein.

Darüber hinaus ist die Durchführung einer Spinalanästhesie als einfach einzustufen<sup>101</sup>. Es sind weder zusätzliche bildgebende Verfahren noch ein gesonderter Raum nötig. Die Erfolgsraten bei der Durchführung einer Spinalanästhesie sind hoch, bei deutschen Fachärzten liegen sie bei  $91 \pm 5,6\%$ <sup>55</sup>.

Das ideale Lokalanästhetikum für ambulante Spinalanästhesien ist ein schnell wirksames, gut steuerbares Medikament, das zusätzlich eine ausreichende Anästhesie für den ambulanten Eingriff bietet<sup>23,91</sup>. Außerdem muss es eine frühzeitige Mobilisierung des Patienten erlauben, so dass zum einen das Risiko für einen postoperativen Harnverhalt gering ist und zum anderen eine schnelle Entlassung des Patienten angestrebt werden kann<sup>98</sup>.

### **1.3.3. Lösungsansatz**

Es gibt eine Vielzahl von Lokalanästhetika für die Spinalanästhesie. Seit dem Abwenden von Lidocain fehlt allerdings ein geeignetes Lokalanästhetikum für Spinalanästhesien, das die



Anforderungen für kurzdauernde Operationen erfüllt<sup>100</sup>. Aus diesem Grund wird immer wieder versucht, entweder die Dosierungen von bereits verwendeten Medikamenten zu modifizieren oder neue bzw. noch nicht intrathekal verwendete Medikamente zu etablieren.

Ein Lösungsansatz für kurzdauernde ambulante Operationen wird in der Verwendung eines niedrig dosierten, langwirksamen Lokalanästhetikums gesehen. Allerdings kann eine zu niedrige Dosis zu einer hohen Versagerquote bei den Patienten führen.

Ein anderer Lösungsansatz wird im Einsatz von kurzwirksamen Lokalanästhetika gesehen. Hierbei droht ein vorzeitiges Abklingen der Anästhesie bereits vor dem Ende der Operation.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Lokalanästhetika in ihrer Wirksamkeit und ihrem Nebenwirkungsprofil miteinander verglichen, eines aus dem Bereich der niedrigdosierten, langwirksamen Lokalanästhetika, Bupivacain, und ein kurzwirksames Lokalanästhetikum, das vor der Durchführung der vorliegenden Arbeit für die intrathekale Anwendung nicht zugelassen war, 2-Chloroprocain. Die zugrunde liegende Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg (Ethikantrag 179/07 (A) vom 18.01.2008) genehmigt.

## 2. Patienten, Material und Methoden

### 2.1. Patienten

#### 2.1.1. Einschlusskriterien

Unter folgenden Voraussetzungen konnten Patienten in die Studie eingeschlossen werden:  
Zunächst musste eine elektive Operation geplant sein, die weniger als 40 Minuten dauern und in Spinalanästhesie durchgeführt werden sollte. Dies betraf Operationen im Unterbauch im gynäkologischen und urologischen Bereich sowie Eingriffe an den unteren Extremitäten. Einschlusskriterien von Seiten der Patienten waren ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren, eine Einstufung in die ASA-Risikoklassifikation I oder II und ein BMI zwischen 18 und 32kg/m<sup>2</sup>. Die Patienten mussten den Ablauf und die Zielsetzung der Studie einschließlich Risiken und Nebenwirkungen in vollem Umfang begreifen sowie mit dem Untersucher zusammen arbeiten können und ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben.

Gruppe	Definition
I	Gesunder Patient
II	Patient mit leichter Systemerkrankung
III	Patient mit schwerer Systemerkrankung
IV	Patient mit schwerer Systemerkrankung, die eine dauernde Lebensbedrohung darstellt
V	Moribunder Patient, der voraussichtlich ohne Operation nicht überleben wird
VI	Hirntoter Patient, dessen Organe für die Organspende entnommen werden

Tabelle 1. **ASA-Risikoklassifikation**<sup>2</sup>

## 2.1.2. Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit klinisch relevanten, auffälligen Befunden, Anamnesen oder Laborwerten, die die Ergebnisse der Studie beeinflussen hätten können. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Einstufung in die ASA-Risikoklassifikation III, IV oder V (und VI), die Notwendigkeit einer zusätzlichen Anästhesiemethode (wie z.B. Narkosegase). Bei Allergien oder dem Verdacht auf Allergien auf die Medikamente oder Zusatzstoffe oder auf andere häufig in der Anästhesie verwendete Pharmaka wurde auf eine Aufnahme in die Studie verzichtet. Auch das Vorliegen von Kontraindikationen gegen Spinalanästhesien, von Sepsis, Gerinnungsstörungen, Rückenschmerzen, Diabetes mellitus, von anamnestisch eruierten neuromuskulären Erkrankungen der unteren Extremitäten, von Bandscheibenvorfällen, Hypertension, Hypovolämie, Bradyarrhythmie, Anämie und klinisch relevanten EKG-Auffälligkeiten im 12-Kanal-EKG führte zu einem Ausschluss aus der Studie. Erkrankungen aus renalen, hepatischen, kardiovaskulären, respiratorischen, dermatologischen, hämatologischen, endokrinologischen, psychiatrischen und neurologischen Gebieten, die die Zielsetzung der Studie beeinflussen hätten können, durften nicht vorliegen.

Die Patienten durften keine Pharmaka erhalten, die Succinylcholin enthalten, gleiches galt für andere depolarisierende oder nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien oder Sulfonamide. Ebenso war eine Einnahme von vasopressiven, ergotamin- und oxytocinhaltigen Präparaten, sowie Epinephrin und Norepinephrin nicht zulässig. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten, die in den vorangegangenen drei Monaten bereits an einer anderen Auswertung eines Medikaments partizipiert oder Blut gespendet hatten. Hinweise auf eine Alkohol- oder Drogenanamnese und der therapeutische Gebrauch von Opioiden führten ebenfalls zum Ausschluss.

Patientinnen, die gerade eine Schwangerschaft austrugen oder sich in der Stillperiode befanden, durften nicht an der Studie teilnehmen, außer wenn die geplante Operation einem Schwangerschaftsabbruch diene.

### **2.1.3. Abbruchkriterien**

Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten jederzeit die Möglichkeit, ihr Einverständnis zurück zu ziehen.

Andere Gründe, die den Abbruch der Studie rechtfertigten, waren Gründe, die im Ermessensspielraum des Prüfarztes lagen. Außerdem führten das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das das Fortführen der Studie nach der Ansicht des Prüfarztes nicht erlaubte, die Gabe einer Medikation, die laut Ausschlusskriterien nicht zulässig war und die Nichteinhaltung der Anforderungen des Studienprotokolls zur Beendigung der Studienteilnahme des jeweiligen Patienten.

Hatte ein Patient keine vollständige Anästhesie durch die intrathekale Gabe des Medikaments erreicht, wurde eine Vollnarkose eingeleitet und der Patient von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen.

### **2.1.4. Randomisierung**

Es wurden 120 Umschläge vorbereitet, in denen nach dem Zufallsprinzip entweder die Test- oder die Referenzmedikation aufbewahrt wurde. Wegen der unterschiedlichen Volumina erfolgte dies unverblindet. Den Umschlägen wurden fortlaufende, dreistellige Nummern zugeteilt. Die erste Stelle zeigte den durchführenden Standort an, die zweite und dritte war die eigentliche Randomisierungsnummer. Sobald ein Patient in die Studie eingeschlossen werden konnte, wurden ihm der nächste freie Umschlag und die dazugehörige Nummer zugeordnet.

## **2.2. Medikation**

### **2.2.1. Testbehandlung**

Die Testbehandlung bestand aus 2-Chloroprocain 1% 5ml, das einer Dosis von 50mg entspricht.

Hergestellt wird es von der Firma Sintetica S.A..

Diese Lösung enthält keine Glucose und hat eine Dichte von 1.0070-1.0080 g/l bei 20°C, was einer mittleren Dichte von 1.0011g/l bei 37°C entspricht.

### **2.2.2. Referenzbehandlung**

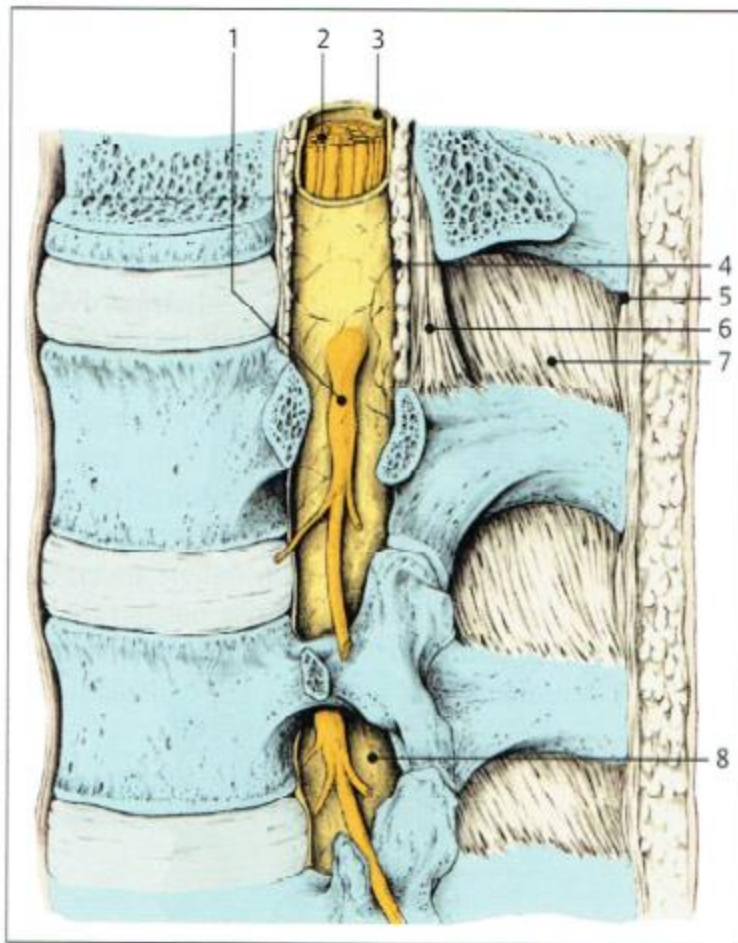
Die Referenzbehandlung war Bupivacain 0,5% 2ml, das einer Dosis von 10mg entspricht.

Hergestellt wird es von der Firma AstraZeneca. Der Markenname ist Carbostesin® 0,5%.

## **2.3. Methoden**

### **2.3.1. Spinalanästhesie**

Bei der Spinalanästhesie wird ein Lokalanästhetikum in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum im Bereich der Lendenwirbelsäule eingebracht. Kaudal von LWK1 beginnt die Cauda equina, ein Bündel von Spinalnerven, die bis zu ihrem Austrittsort aus den jeweiligen Intervertebralforaminae im Subarachnoidalraum verlaufen. In diese dünn myelinisierten Fasern dringt das Lokalanästhetikum relativ leicht ein. Dies stellt die Hauptwirkung der Spinalanästhesie dar.



- 1 Spinalnerv mit Spinalganglion
- 2 Cauda equina
- 3 Dura mater und Arachnoidea
- 4 Epiduralraum
- 5 Lig. supraspinale
- 6 Lig. flavum
- 7 Lig. interspinale
- 8 Foramen intervertebrale

**Bild 2. Lendenwirbelsäule: Längsschnitt parallel und nahe zur Mittellinie. Der Inhalt des Wirbelkanals und der Interspinalräume ist ersichtlich** (Quelle: van Aken & Wulf: Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, regionale Schmerztherapie, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 2010)

Der Patient wird in eine Lage gebracht, in der die Lendenlordose nach Möglichkeit aufgehoben wird. Dazu setzt sich der Patient an den Rand einer Liege. Die Beine werden z.B. mit einem Stuhl unterstützt, so dass der Patient die Beine flektieren und nah an den Körper ziehen kann. Von der Vorderseite wird der Patient von einer zusätzlichen Person an den Schultern gehalten. Er muss nun seinen unteren Rücken soweit wie möglich dem durchführenden Arzt, der hinter ihm steht oder sitzt, entgegenstrecken. Gleichzeitig sollte der Kopf auf die Brust gelegt werden. Als Alternative hierzu kann sich der Patient in ähnlicher Haltung auf die Seite legen.



Bild 3. **Anlage einer Spinalanästhesie** (Quelle: H. Wulf, Marburg (privat) mit freundlicher Genehmigung)

Der Arzt tastet nun die Oberkanten der Darmbeinschaufeln auf beiden Seiten mit den inneren Handkanten. Mit den Daumen tastet er nach dem Dornfortsatz des Wirbelkörpers auf dieser Höhe. Oberhalb ist der Zwischenwirbelraum L3/L4, darunter der von L4/L5. Die gewünschte Injektionsstelle, in der durchgeführten Studie die Höhe L3/L4, wird durch Druck eines Fingernagels in die Haut markiert.

Nach einer gründlichen Hautdesinfektion wird zunächst eine kleine Quaddel Lokalanästhetikum subcutan gespritzt, um diesen Bereich oberflächlich zu betäuben. Anschließend führt man einen Introducer ein, mit dem nacheinander zunächst die Haut, dann das Ligamentum supraspinale und schließlich das Ligamentum interspinale durchstoßen wird. In den Introducer wird eine Pencil-point-Nadel (Pencan Braun, Deutschland) mit einer Größe von 25 oder 27G eingeführt und damit zunächst das Ligamentum flavum durchstoßen. Dieses weist eine relativ derbe Struktur auf, so dass zum Durchstechen etwas mehr Kraft aufgebracht werden muss. Das erfolgreiche Durchstechen kann durch ein Nachgeben im Widerstand bemerkt werden. Damit befindet sich die Spitze der Nadel im Epiduralraum. Nun muss noch die Dura durchstoßen

werden, wobei der Erfolg wiederum durch ein Nachgeben im Widerstand (oder sogar durch den „Duraklick“) bemerkt werden kann. Die Nadelspitze befindet sich jetzt im Subarachnoidalraum. Es wird gewartet, ob aus der Nadel etwas Liquor, also klare Flüssigkeit, fließt. Gelegentlich kann diese Flüssigkeit anfangs etwas blutig tingiert sein, da die Nadel durch den venösen inneren Plexus im Epiduralraum geführt werden muss. Nach einem Tropfen sollte der Liquor jedoch wieder aufklaren. Ist dies der Fall, setzt man eine vorher mit der gewünschten Menge an Lokalanästhetikum gefüllte Spritze auf die Nadel. Die Öffnung der Nadel zeigt nach cranial. Nach nochmaligem Überprüfen der korrekten intrathekalen Lage durch Aspiration einer geringen Menge von Liquor in die Spritze wird nun – meist innerhalb von wenigen Sekunden – das Medikament injiziert. Am Ende der Injektion wird nochmals die korrekte Lage der Nadel durch Aspiration überprüft. Anschließend werden die Nadel und der Introducer entfernt und die Injektionsstelle mit einem sterilen Pflaster abgedeckt.

## **2.3.2. Die Bromage-Skala**

Die Bromage-Skala ist eine Methode um die motorische Blockade der unteren Extremität zu beurteilen. Dabei wird der Patient aufgefordert, seine untere Extremität gegen die Schwerkraft zu bewegen.

In der vorliegenden Studie wurde eine leicht modifizierte Skala angewendet:

Die Einteilung erfolgte von 0 bis 3, wobei ein Score von 0 bedeutet, dass der Patient die komplette untere Extremität ohne Einschränkung bewegen kann. Ist die Hüftbeugung eingeschränkt, Knie und Fuß können aber noch gut bewegt werden, beträgt der Score 1. Sind nur noch Bewegungen der Füße möglich beträgt der Score 2. Bei kompletter motorischer Blockade und somit der Unmöglichkeit willkürlich ausführbarer Bewegungen hat der Patient einen Score von 3.



<b>Motorische Blockade</b>	<b>Score</b>
Keine (Hüfte, Knie und Füße frei beweglich)	0
Hüftbereich blockiert, Knie und Füße frei beweglich	1
Hüft- und Kniebereich blockiert, Füße frei beweglich	2
Vollständig (Hüft-, Knie- und Fußbereich blockiert)	3

Tabelle 2. **Modifizierte Bromage-Skala**

### 2.3.3. Die pin-prick-Methode

Diese Methode ist die am weitesten verbreitete Methode um die Ausbreitung der sensorischen Blockade einer Spinalanästhesie zu überprüfen<sup>56</sup>.

Anatomische Grundlage für diese Methode ist die Anordnung der Spinalnerven in Dermatomen. Durch Kenntnis der für die einzelnen Dermatome verantwortlichen Nerven kann die Höhe der Spinalanästhesie bestimmt werden. Bei der Spinalanästhesie beginnt man distal und geht weiter nach proximal. In Abständen von einigen Zentimetern sticht oder zwickt man jeweils in die Haut und fragt den Patienten, ob er einen spitzen Schmerz spüren kann. Die Grenze der sensorischen Blockade ist dort, wo der Patient gerade eben wieder einen Schmerzreiz spürt.

In der Studie wurde die Bestimmung entweder mittels einer 20G Nadel oder einer Pinzette durchgeführt. Es wurden, wenn die Operationstechnik dies zuließ, beidseitige Testungen durchgeführt.

## **2.4. Studienbeschreibung**

Die Studie wurde als prospektive, Beobachter-verblindete, randomisierte Multicenterstudie durchgeführt. Nach einem positivem Votum der Ethikkommission (Ethikantrag 179/07 (A) vom 18.01.2008) wurden am Universitätsklinikum Marburg 40 der 120 Patienten behandelt.

Das Ziel war, die Wirksamkeit einer intrathekalen Injektion von 2-Chloroprocain im Vergleich zu der Standardmedikation Bupivacain zu untersuchen.

Um dies durchzuführen sollten 120 Patienten rekrutiert werden, bei denen elektive Operationen des unteren Abdomens oder der unteren Extremitäten vorgesehen waren, deren voraussichtliche Dauer unter 40 Minuten betrug. Diese Operationen konnten aus dem gynäkologischen, urologischen oder orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Bereich sein. Es erfolgte eine schriftliche und mündliche Aufklärung über die Studie; eine schriftliche Einverständniserklärung von Seiten der Patienten wurde ebenfalls eingeholt.

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in eine von zwei unterschiedlichen Gruppen aufgeteilt.

Die eine Gruppe erhielt die Testmedikation, nämlich 50mg 2-Chloroprocain als 1% Lösung. Der anderen Gruppe wurde die Referenzmedikation, also 10mg 0,5% Bupivacain, injiziert.

### **2.4.1. Primärer Endpunkt**

Die Studie hatte das Ziel, die Gleichwertigkeit bzw. Nicht-Unterlegenheit von 50mg 2-Chloroprocain 1% im Vergleich zu 10mg Bupivacain 0,5% zu zeigen. Dies wurde durch die Ermittlung der Anschlagszeit in Minuten zum Erreichen der sensorischen Blockade bis zum Dermatom Th10 mittels pin-prick-Methode und der damit verbundenen Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs umgesetzt.

## **2.4.2. Sekundäre Endpunkte**

Als sekundäre Endpunkte wurden weitere Effekte der Medikation gemessen. Dies waren die Anschlagszeit bis zu einem motorischen Block von mindestens 2 auf der Bromage Skala, die maximale Ausbreitung der sensorischen Blockade, gemessen durch die pin-prick-Methode, die Rückkehr der sensorischen Empfindung bis S1, das Abklingen des motorischen Blocks bis zu einem Wert von 0 auf der Bromage Skala, die Dauer bis zum Gehen ohne fremde Hilfe, das Auftreten eines Harnverhalts, der eine Katheterisierung notwendig machte, der Zeitpunkt, an dem der Patient erstmalig nach einer Schmerzmedikation verlangte und der Zeitpunkt, an dem eine Entlassung des Patienten nach Hause möglich war.

## **2.4.3. Sicherheitsendpunkte**

Sicherheitsendpunkte waren die Inzidenz von transienten neurologischen Symptomen nach 24 Stunden und sieben Tagen, unerwünschte Ereignisse (bzw. adverse events), die Inzidenz von kardiovaskulären Nebenwirkungen (wie Hypotension und Bradykardie) sowie Vitalparameter (EKG-Auffälligkeiten, Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung).

## **2.4.4. Ablauf**

In der Studie erfolgten vier Visiten, die als Visite 1, 2, 3 und 4 bezeichnet wurden. Jeder in die Studie eingeschlossene Patient erhielt eine Case-Report-Form. Auf ihr wurde die Identität jedes Studienteilnehmers mit den zwei ersten Buchstaben des Vornamens und den ersten beiden des Nachnamens verschlüsselt. Zusätzlich wurde die jeweilige Randomisierungsnummer eingetragen. Alle im Laufe der Visiten erfragten oder gemessenen Ergebnisse wurden in der Case Report Form vermerkt.

Jedes unerwünschte Ereignis im Verlauf der Studie wurde ebenfalls in der Case Report Form eingetragen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand bzw. vermutet wurde oder nicht. Der Zeitpunkt des Auftretens, die Art, Dauer und Schwere des Ereignisses sowie die daraufhin eingeleiteten Maßnahmen wurden vermerkt

Sobald ein Patient in die Studie eingeschlossen war, wurde ein vollständiges Protokoll ausgeführt, auch wenn ein Abbruch erfolgte. Die Begründung sowie der Zeitpunkt des Abbruchs wurden festgehalten. Der Patient wurde angehalten, die medizinische Betreuung im Rahmen der Studie weiter in Anspruch zu nehmen. Dies sollte eine Überwachung des Gesundheitszustandes sicherstellen, eventuell mit Blutentnahmen zur Überprüfung und zum Vergleich von Parametern vor Studienbeginn.

#### **2.4.4.1. Visite 1**

Die Visite 1 entsprach dem Screening- bzw. Präoperationstag. Sie durfte höchstens 14 Tage und musste mindestens einen Tag vor dem Eingriff stattfinden. Während der Visite 1 wurden die Patienten über die Zielsetzung, die Abläufe und die möglichen Risiken und Nebenwirkungen der Studie sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form informiert. Lagen alle Einschlusskriterien, aber keine Ausschlusskriterien vor und war die Zustimmung zur Studienteilnahme von Seiten des Patienten vorhanden, wurden die Patienten aufgefordert, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Erst danach konnte der tatsächliche Einschluss in die Studie erfolgen.

Es wurden die standortüblichen präoperativen Vorkehrungen getroffen. Am Universitätsklinikum Marburg sind dies eine ausführliche Anamnese, besonders in Bezug auf anästhesiologische Auffälligkeiten, eine Kontrolluntersuchung der Gerinnung (falls nicht bereits erfolgt) sowie eine gezielte körperliche Untersuchung, vor allem von Herz, Lunge und Wirbelsäule.

Im Rahmen der Studie wurden folgende Eigenschaften bzw. Messungen notiert: Physische Auffälligkeiten, Größe und Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz, ein 12-Kanal-EKG zur Überprüfung kardialer Auffälligkeiten, Anamnese, Nikotin-, Alkohol- und Koffeingewohnheiten, aktuelle Medikation und daraus sich ergebender ASA Status. Bei allen weiblichen

Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt und das Ergebnis festgehalten.

Nach Einschluss in die Studie wurde dem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeordnet.

Die Operationsindikation wurde auf der Case-Report-Form vermerkt.

## **2.4.4.2. Visite 2**

Die Visite 2 fand am Operationstag statt.

Alle gemessenen Werte wurden wiederum in die Case-Report-Form eingetragen.

Vor Beginn der Anästhesie wurde nach einer Veränderung des Befindens oder der bestehenden Medikation gefragt. Ein periphervenöser Zugang wurde gelegt. Falls notwendig, wurde eine Prämedikation, bestehend aus Midazolam 0,03mg/kgKG und einer Infusion in Form einer Ringerlösung (7ml/kgKG), gegeben.

Ein 3-Kanal-EKG, eine Pulsoxymetrie und eine Blutdruckmanschette wurden angelegt. Die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung und der Blutdruck wurden einmalig vor der Anlage der Spinalanästhesie notiert.

Nun wurde die Spinalanästhesie mit dem Medikament aus dem Umschlag mit der zugehörigen Randomisierungsnummer durchgeführt. Der Zeitpunkt der Punktion wurde als  $T_{sp}$  festgehalten, zusätzlich wurden die Höhe der Punktion, die gegebene Menge und die Anzahl der Versuche bis zum Austreten von Liquor notiert.

Der bis dahin involvierte Arzt wurde nun durch einen Kollegen abgelöst, der ohne Kenntnis der gegebenen Medikation den Patienten weiter medizinisch betreute. Nach der Injektion wurde der Patient nach einem Wärmegefühl im Gesäß oder in den Beinen gefragt und das Vorhandensein vermerkt. Anschließend wurde der Patient in die Rückenlage gebracht.

Die Entwicklung sowohl der sensorischen als auch der motorischen Blockade wurde ab der Applikation der Spinalanästhesie minütlich von einem zusätzlichen, verblindeten Beobachter mittels pin-prick-Methode bzw. Bromage-Skala bis zur Bereitschaft für die Operation überprüft, so dass weder der Patient noch die Person, die die Zielparameter erhob, Kenntnis vom eingesetzten Lokalanästhetikum hatten (Untersucher- und Patientenverblindung).

Die Zeitdauer bis zum Erreichen eines Wertes von mindestens 2 auf der Bromage Skala wurde als  $T_{mb}$  notiert. Die Zeitdauer bis zum Erreichen der sensorischen Blockade des Dermatoms Th10 wurde als  $T_{sb}$  gemessen. Beides zusammen wurde als die Voraussetzung für die Operation definiert.

Ab diesem Zeitpunkt wurden die sensorische und die motorische Blockade weiterhin alle fünf Minuten kontrolliert bis die maximale Höhe der Spinalanästhesie ( $T_{sbMAX}$ ) erreicht war. Die maximale Höhe wurde als erreicht definiert, wenn bei drei aufeinanderfolgenden pin-prick-Messungen dieselbe Ausbreitung ermittelt wurde.

Der Beginn der Operation wurde als  $T_{ss}$ , das Ende als  $T_{es}$  notiert. Die Art des chirurgischen Eingriffes, die Lagerung während der Operation und die Begleitmedikation während der Operation wurden ebenfalls auf der Case Report Form vermerkt.

Die pin-prick-Messung und die Bestimmung des aktuellen Wertes auf der Bromage-Skala wurden ab dem Erreichen von  $T_{sbMAX}$  nur noch alle 30 Minuten wiederholt, bis die sensorische Empfindung bei S1 wiederkehrte.

Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck wurden ab Erreichen von  $T_{sbMAX}$  in zehnminütigen Abständen bis zum Ende der Operation, dann in 30-minütigen Abständen bis zum Ende der Anästhesie und noch einmal vor der Entlassung gemessen.

Weiterhin wurde der Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal nach zusätzlicher Schmerzmedikation verlangte als  $T_{an}$  vermerkt, mit einer Angabe von verwendetem Analgetikum und Dosierung.

Außerdem wurde auf der Case Report Form die Zeit bis zur Rückkehr der sensorischen Empfindung im Dermatom S1 ( $T_{s1}$ ), das Abklingen der motorischen Blockade zu einem Bromage Score von 0 ( $T_{mb=0}$ ), der Zeitpunkt an dem der Patient erstmalig ohne Unterstützung oder Hilfsmittel gehen konnte ( $T_{ua}$ ), der Zeitpunkt der möglichen Entlassung des Patienten nach Hause ( $T_{hd}$ ), Vitalparameter (EKG, Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und eine Harnretention, falls aufgetreten, notiert.

Das Ende der Anästhesie  $T_{ea}$  wurde definiert als ein Wert auf der Bromage-Skala von 0 zusammen mit der Rückkehr der sensorischen Empfindung bei S1 und ebenfalls auf der Case Report Form festgehalten.

Vor der Entlassung wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, um eventuelle Auffälligkeiten aufzudecken.

Jede nach der Operation aufgetretene Nebenwirkung wurde aufgeführt, insbesondere Parästhesien, Hämorrhagien, Kopfschmerzen, Miktions- und Defäkationsprobleme, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

Bei Auffälligkeiten im EKG bei der Visite 1 oder während Visite 2 wurde ein Ausdruck davon an die Case-Report-Form geheftet und als adverse event gewertet.

### **2.4.4.3. Visite 3 und Visite 4**

Nach etwa 24 Stunden (Visite 3) und nach sieben Tagen (Visite 4) wurden die Patienten erneut kontaktiert.

Eine vom Prüfarzt beauftragte Person, die über das tatsächlich gegebene Medikament verblindet war, suchte die Patienten entweder persönlich auf oder sprach telefonisch mit ihnen. Dabei wurde gezielt nach Zeichen von transienten neurologischen Symptomen und Schmerzen, die nicht mit der Operation zusammen hingen, also im Gesäß, in der vorderen oder hinteren Oberschenkelregion, in den Unterschenkeln und in der Kreuzbeinregion, gefragt. Dies geschah mittels eines vorgefertigten TNS-Fragebogens, die mögliche Schmerzskala reichte von 0, kein Schmerz, bis zu 10, dem maximal vorstellbaren Schmerz.

Zusätzlich wurde nach dem aktuellen Gesundheitszustand und nach unerwünschten Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Miktions- oder Defäkationsproblemen und Schmerzen am Injektionspunkt gefragt.

Die Fragebögen wurden anschließend dem Prüfarzt vorgelegt, dem die Entscheidung oblag, ob eventuell beschriebene Symptome einem TNS zuzuschreiben waren.

## 2.5. Angaben zur Statistik

### 2.5.1. Datenanalyse

Die individuellen Daten wurden aufgelistet. Klassische deskriptive Kenngrößen wie Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient, Minimal- und Maximalwerte wurden für die quantitativen Parameter präsentiert, für die qualitativen Parameter die Häufigkeiten angegeben.

Für den primären Endpunkt wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

$H_0$ :  $\mu_{\text{Anschlagszeit bis Th10, Referenzmedikation}} - \mu_{\text{Anschlagszeit bis Th10, Testmedikation}} > 4 \text{ Minuten}$ ;

$H_1$ :  $\mu_{\text{Anschlagszeit bis Th10, Referenzmedikation}} - \mu_{\text{Anschlagszeit bis Th10, Testmedikation}} \leq 4 \text{ Minuten}$ .

Ein T-Test für unabhängige Stichproben wurde mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von  $\alpha=5\%$  berechnet. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde stattdessen der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet.

Die Nullhypothese wurde getestet, indem ein 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mittelwerte der Anschlagszeit der sensorischen Blockade bis Th10 der beiden Gruppen gebildet wurde. Das obere Ende des Konfidenzintervalls wurde gegen die Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 4 Minuten verglichen. Dies entsprach einem einseitigen 0,025-Test. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde stattdessen eine nicht-parametrische Methode angewandt.

Für die sekundären Endpunktparameter wurde ein Vergleich zwischen der Test- und der Referenzgruppe für alle quantitativen primären und sekundären Endpunkte durch T-Tests für unabhängige Stichproben oder, falls besser geeignet, nicht-parametrischer Entsprechungen angewandt.

Für die qualitativen Parameter wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet soweit geeignet. Die Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzlevel von 5% berechnet.

Die Sicherheitsendpunkte wurden je nach Auftreten individuell analysiert. Die statistische Analyse wurde mit SAS® Version 9.1.2 für Windows® durchgeführt.



## 2.5.2. Fallzahlkalkulation

Als primärer Endpunkt wurde die Anschlagszeit der sensorischen Blockade auf Höhe des Dermatoms Th10 in Minuten gewählt.

Als Bedingung für die Nicht-Unterlegenheit wurde eine maximale Zeitdifferenz der Testmedikation von vier Minuten im Vergleich zur Referenzmedikation gewählt.

In der Annahme, dass eine Normalverteilung vorliegen würde, wurde eine Gruppengröße von 50 Patienten pro Gruppe als notwendig errechnet. Bei einer Gruppengröße von jeweils 50 hatte ein zwei-Gruppen 0,025-einseitiger T-Test 80% Power um die Nullhypothese, dass die Test- und die Referenzmedikation nicht gleichwertig sind, zu verwerfen. Bei der Nullhypothese würde die Differenz  $\mu_t - \mu_s \geq 4$  sein. Stattdessen konnte die Alternativhypothese in Betracht gezogen, was bedeutet, dass der Durchschnitt der beiden Gruppen gleich wäre, und es konnte angenommen werden, dass der erwartete Unterschied im Mittelwert der beiden Gruppen Null sein würde und die gemeinsame Standardabweichung 7,0.

Die Berechnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von nQuery Advisor© Version 5.0.

Da die Möglichkeit angenommen werden musste, dass doch keine Normalverteilung vorliegen würde und deswegen der Einsatz eines nicht-parametrischen Tests erforderlich sein würde, wurde jede Gruppe um 15% der Gesamtzahl an Patienten erweitert, so dass die Gruppengröße 60 Patienten pro Gruppe betrug und insgesamt 120 Patienten untersucht werden sollten.

### 3. Ergebnisse

Vereinfachenderweise werden in diesem Abschnitt die Patienten, die die Testbehandlung (2-Chloroprocain 50mg) erhielten, als Gruppe C bezeichnet, die Patienten, die die Referenzbehandlung (Bupivacain 10mg) injiziert bekamen, als Gruppe B.

Studienbeginn war am 07.September 2007. Die Untersuchungen des letzten Studienteilnehmers wurden am 19.November 2008 abgeschlossen.

Die Daten wurden an drei verschiedenen Standorten erhoben, im Universitätskrankenhaus Parma (Italien), im Regionalkrankenhaus Lugano (Schweiz) und im Universitätsklinikum Marburg (Deutschland).

Insgesamt wurden 135 Patienten gescreent, hiervon konnten aufgrund einer Rücknahme des Einverständnisses bzw. dem Auftreten von Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme nur 130 randomisiert werden, wobei 66 Patienten der Gruppe C und 64 der Gruppe B zugeordnet wurden. Die Spinalanästhesie wurde bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt, infolge von inkompletter Anästhesie (bei zwei Patienten der Gruppe C und fünf in der Gruppe B) bzw. dem Nicht-Erreichen der im Studienprotokoll geforderten Höhe der Anästhesie (bei zwei Patienten der Gruppe B) mussten jedoch weitere neun Patienten aus der Analyse genommen werden.

Am Ende konnten 121 Patienten in die Analyse nach Protokoll eingeschlossen werden, davon fielen 64 auf die Gruppe C und 57 auf die Gruppe B.

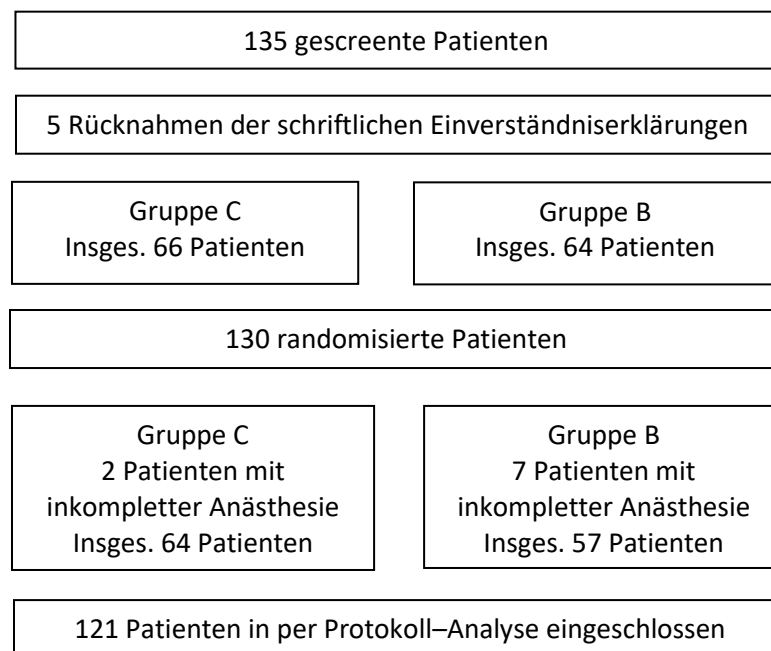


Bild 4. Flow-Diagramm vom Screening der Patienten bis zum Einschluss nach per Protokoll-Analyse

### 3.1. Änderung der Studiendurchführung bzw. der statistischen Analyse

Durch einen Druckfehler im Protokoll wurde anstatt der Zeit bis zur Rückkehr der sensorischen Empfindung im Dermatom S1 ( $T_{S1}$ ) das Ende der Anästhesie ( $T_{ea}$ ) eingetragen. Da  $T_{ea}$  als gleichzeitiges Vorhandensein von  $T_{S1}$  und  $T_{mb}=0$  (also dem vollständigen Abklingen der motorischen Blockade) definiert war und  $T_{mb}=0$  früher als  $T_{ea}$  erreicht wurde, kann  $T_{ea}$  mit  $T_{S1}$  gleichgesetzt werden.

Da die beiden Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung statistisch signifikant unterschiedlich waren, wurde ein zusätzlicher Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt um die Auswirkung des Geschlechts auf den primären Endpunkt zu überprüfen.

## **3.2. Perioperative Daten**

### **3.2.1. Lagerung bei Injektion und Injektionsnadel**

In der Gruppe C erhielten 24 Patienten die Spinalanästhesie in sitzender, 42 Patienten in seitlich liegender Position, in der Gruppe B 25 respektive 39 Patienten.

Fünf Patienten in der Gruppe C und drei in der Gruppe B erhielten die Spinalanästhesie mit einer 27G Nadel, alle weiteren Patienten mit einer 25G Nadel.

### **3.2.2. Lagerung intraoperativ, durchgeführte Operationen und Operationsdauer**

In der Gruppe C wurden 45 Patienten in Steinschnittlage operiert, in der Gruppe B 33, zusätzlich zwei Patienten in Bauchlage. Bei den übrigen Patienten erfolgte die Operation in Rückenlage.

	Gruppe C (n=66)	Gruppe B (n=64)
OPERATIONEN AN DEN UNTEREN EXTREMITÄTEN (%)	19 (29%)	21 (33%)
Kniearthroskopie	12	9
Tibiaknochenbiopsie	1	0
Patella-Osteosynthesen	0	1
Hallux valgus/Fußoperation	1	2
Entfernung interner Fixation	5	5
Varizen-OP	0	4
OPERATIONEN IM UNTEREN ABDOMEN (%)	47 (71%)	43 (67%)
Schwangerschaftsabbruch	11	1
Hysteroskopie	8	8
Vaginale Eingriffe	11	8
Transurethrale Blasenresektion	4	7
Haemorrhoidektomie/anale/perineale Operation	12	12
Leistenhernien-OP	1	2
Lipom-/ inguinal od. gluteale Abszessausräumung	0	3
Vasektomie/Hodenbiopsie	0	2
OPERATIONSDAUER (MIN)	32±31	32±16

Tabelle 3. Durchgeführte Operationen und Operationsdauer

### 3.3. Demografische Daten

Die demographischen Daten der 130 randomisierten Patienten zeigten einen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung. In der Gruppe C waren zufällig signifikant mehr Frauen als Männer ( $p=0,0143$ , Chi-Quadrat-Test).

Die Daten bezüglich Alter, Gewicht, Größe, BMI und ASA-Status zeigten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4).

Variable	Beschreibung	Gruppe C (n=66)	Gruppe B (n=64)
Geschlecht*			
	Weiblich	42 (63,6%)	27 (42,2%)
	Männlich	24 (36,4%)	37 (57,8%)
Alter (in Jahren)			
	Mittelwert±Standardabweichung	45±16	51±15
	Minimal/Maximal	18/78	20/79
Gewicht (in kg)			
	Mittelwert±Standardabweichung	71±12	77±13
	Minimal/Maximal	47/95	52/103
Größe (in cm)			
	Mittelwert±Standardabweichung	168±7	172±9
	Minimal/Maximal	150/186	150/190
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )			
	Mittelwert±Standardabweichung	25,1±3,8	25,9±3,3
	Minimal/Maximal	18/32	19/32
ASA Status			
	I	33 (50,0%)	26 (40,6%)
	II	33 (50,0%)	38 (59,4%)

Tabelle 4. **Demographische Daten im Vergleich;** \* p=0,0143

Auch die Daten bezüglich Lebensgewohnheiten und Operationsindikationen sowie Angaben zu Vorerkrankungen und aktueller Medikation zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen (siehe Anhang).

In der Gruppe C hatten 44 der 66 randomisierten Patienten mindestens eine Vorerkrankung, in der Gruppe B 49 von 64 Patienten. Als Vorerkrankungen fanden sich Hypertension, Allergien, Diabetes mellitus und Hypothyreoidismus. In der Gruppe C nahmen 34 Patienten eine regelmäßige Medikation ein, in der Gruppe B 33 Patienten. Die Einnahme wurde auch während der Studiendurchführung fortgesetzt.

Die am Screeningtag durchgeführte körperliche Untersuchung deckte bei 11 Patienten in der Gruppe C und bei 13 Patienten in der Gruppe B Begleiterkrankungen auf. Hierbei fanden sich Hypertension, Notwendigkeit von Sehhilfen und Hypothyreoidismus.

### 3.4. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Dauer bis zum Erreichen der sensorischen Blockade auf Höhe des Dermatoms Th10 ( $T_{sb}$ ):

- 2-Chloroprocain erreichte ein  $T_{sb}$  von 7min (1-30min, minimal-maximal)
- Bupivacain erzielte ein  $T_{sb}$  von 8min (1-27min, minimal-maximal)

Die Nullhypothese musste verworfen werden, stattdessen konnte die Alternativhypothese angenommen werden. Die Nicht-Unterlegenheit der Test- gegenüber der Referenzmedikation wurde somit nachgewiesen.

Da die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, wurde der Beweis über den Wilcoxon-Rangsummentest geführt, das 95%-Konfidenzintervall lag dabei zwischen -3 und 1, der p-Wert lag bei 0,1860.

Ein Vergleich der Zeiten zwischen den Geschlechtern zum Erreichen von  $T_{sb}$  zeigte keinen Einfluss dieses Parameters auf die Ergebnisse.

Hinsichtlich der Dauer von der Injektion bis zur Ausbreitung der Spinalanästhesie bis zum Dermatom Th10 als primärer Endpunkt fanden sich keine Unterschiede zwischen 2-Chloroprocain und Bupivacain.

## 3.5. Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte waren:

- Zeit bis zum Erreichen der motorischen Blockade ( $T_{mb}$ )
- Zeit bis zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade ( $T_{sbMAX}$ )
- Zeit bis zum Abklingen der motorischen Blockade ( $T_{mb=0}$ )
- Zeit bis zum Ende der Anästhesie ( $T_{ea}$ )
- Zeit bis zum freien Gehen ( $T_{ua}$ )
- Zeitpunkt, an dem zum ersten Mal Analgetika verlangt werden ( $T_{an}$ )
- Zeitpunkt einer möglichen Entlassung ( $T_{hd}$ )
- Auftreten einer Harnretention

Da keine Normalverteilung vorlag, wurden die sekundären Endpunkte ebenfalls mit dem Wilcoxon-Rangsummentest berechnet.



Variable	Beschreibung	Gruppe C (n=64)	Gruppe B (n=57)
T <sub>mb</sub> (in Min)			
	Mittelwert (Minimal-Maximal)	5 (1-26)*	6 (1-27)
T <sub>sbMAX</sub> (in Min)			
	Mittelwert (Minimal-Maximal)	8,5 (2-36)**	14 (4-80)
T <sub>mb=0</sub> (in Min)			
	Mittelwert (Minimal-Maximal)	100 (40-194)**	210 (120-415)
T <sub>ea</sub> (in Min)			
	Mittelwert (Minimal-Maximal)	105 (60-194)**	225 (130-442)
T <sub>ua</sub> (in Min)			
	Mittelwert (Minimal-Maximal)	142,5 (86-454)**	290,5 (190-490)
T <sub>an</sub> (in Min)			
	Mittelwert (Minimal-Maximal)	120 (65-912)***	293,5 (198-560)
	Anzahl	12 von 64	8 von 57
T <sub>hd</sub> (in Min)			
	Mittelwert (Minimal-Maximal)	150 (90-454)**	325 (190-490)
Harnretention			
	Nein (Anzahl/Prozent)	64/100%	52/96,3%
	Ja (Anzahl/Prozent)	0/0%	2/3,7%

Tabelle 5. **Sekundäre Endpunkte im Vergleich**

\* p=0,0337

\*\* p=0,00

\*\*\* p=0,0212

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in allen Punkten außer bezüglich der Harnretention (siehe Tabelle 5). Alle anderen sekundären Endpunkte wurden in der Gruppe C früher erreicht. Dabei zeigte sich auch hier kein Einfluss des Geschlechtes auf die Ergebnisse. Die Patienten ohne Harnretention urinieren spontan vor der Entlassung nach Hause.

Die Spinalanästhesie mit 2-Chloroprocain führte in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu Bupivacain zu einem schnelleren Eintritt der motorischen Blockade, zu einem schnelleren Erreichen der maximalen sensorischen Blockade, zu einem schnelleren Abklingen der

motorischen Blockade, zu einem schnelleren Ende der Anästhesie, zu einem schnelleren freien Gehen, zu einem schnelleren Verlangen nach Analgetika und zu einer schnelleren möglichen Entlassung.

## **3.6. Sicherheitsendpunkte**

In die Analyse der Sicherheitsendpunkte wurden alle Daten der 130 randomisierten Patienten eingeschlossen.

### **3.6.1. TNS**

In den durchgeführten Befragungen der Patienten 24 Stunden postoperativ gaben ein Patient aus der Gruppe C und ein Patient aus der Gruppe B „ungewöhnliche Empfindungen“ an. Nach 7 Tagen teilte ein anderer Patient aus der Gruppe B „ungewöhnliche Empfindungen“ mit.

Keiner dieser Patienten konnte dieses Gefühl jedoch näher beschreiben oder identifizieren und alle erholten sich spontan ohne weitere Therapie, so dass die Beschwerden nicht als transiente neurologische Symptome gewertet wurden. Insgesamt trat also bei keinem Patienten ein TNS auf.

### **3.6.2. Unerwünschte Ereignisse**

#### **3.6.2.1. Alle unerwünschten Ereignisse**

Im Rahmen der Studie traten insgesamt 20 unerwünschte Ereignisse auf.

In der Gruppe C traten bei vier Patienten insgesamt sieben solcher Ereignisse auf.

In der Gruppe B traten bei sieben Patienten insgesamt 13 unerwünschte Ereignisse auf.

Die Spinalanästhesie war bei einem Patienten aus der Gruppe C (1,5%) und bei drei Patienten aus der Gruppe B (4,7%) unzureichend für den operativen Eingriff und so musste bei diesen Patienten eine Vollnarkose eingeleitet werden. In allen Fällen wurde dies als möglicherweise mit der Medikation zusammenhängend eingeschätzt.

Insgesamt wurde bei zwei Patienten aus der Gruppe C und bei sieben Patienten aus der Gruppe B die im Protokoll geforderte Höhe/Bromage-Scala der Spinalanästhesie nicht erreicht, was einer Gesamtversagerquote von 6,9% entspricht.

Als kardiovaskuläre Nebenwirkung trat bei vier Patienten in der Gruppe C (6,1%) und einem Patienten in der Gruppe B (1,6%) intraoperativ eine mäßige Hypotension auf. Dabei wurden drei der vier Ereignisse aus der Gruppe C (4,5%) und das Ereignis aus der Gruppe B als möglich bzw. wahrscheinlich durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft. Der Patient aus der Gruppe B litt zusätzlich unter Bradykardie, was ebenfalls als möglicherweise mit dem Medikament in Zusammenhang stehend beurteilt wurde.

Neurologische Komplikationen traten bei einem Patienten, der 2-Chloroprocain erhalten hatte (1,5%), in Form von Kopfschmerzen auf, die als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend beurteilt wurden. In der Gruppe B traten ebenfalls einmal Kopfschmerzen auf (1,6%), diese wurden als möglicherweise durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft.

In der Gruppe B traten außerdem bei einem Patienten (1,6%) drei Tage nach der erfolgten Spinalanästhesie leichte Fußkrämpfe auf, die von dem zuständigen Prüfarzt als möglicherweise mit der Medikation zusammenhängend beurteilt wurden. Der Patient hatte jedoch schon einige Monate zuvor unter ähnlichen Symptomen gelitten, ohne sich einer Spinalanästhesie unterzogen zu haben.

Zusätzlich klagten zwei Patienten, die Bupivacain erhalten hatten (3,1%), über Schmerzen an der Injektionsstelle, ein weiterer (1,6%) über Schmerzen an der Operationsstelle. In allen Fällen wurde das Auftreten als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingestuft.

Ein Patient aus der Gruppe B (1,6%) litt unter Übelkeit und Erbrechen nach dem operativen Eingriff, was als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend beurteilt wurde.

In der Gruppe C trat bei einem Patienten (1,5%) eine Hyperglykämie auf. Der Patient litt bekannterweise an Diabetes mellitus Typ II, weswegen das Ereignis als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend gewertet wurde.

Es traten drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Studienverlauf auf. Bei einem männlichen, 63-jährigen Patienten aus der Gruppe B wurde versehentlich ein kleines Fremdojekt im Knie zurückgelassen, weshalb sich der Patient einer weiteren Operation zur Entfernung unterziehen musste.

Ein weiterer Patient aus der Gruppe B, ebenfalls männlich und 69 Jahre alt, litt nach einer transurethralen Resektion unter einem TUR-B-Syndrom, das durch adäquate Therapie am gleichen Tag ohne Residuen wieder abklang. Eine 58-jährige Patientin aus der Gruppe C erhielt für ihre bevorstehende Kniearthroskopie die vorhergesehene Prämedikation aus Midazolam. Daraufhin entwickelte sie ein Quincke-Ödem der Augenlider als allergische Reaktion auf die Prämedikation. Unter Therapie mit Dimetinden, Ranitidin und Methylprednisolon klang es nach über zwei Stunden wieder ab.

Keines dieser erwähnten unerwünschten Ereignisse wurde mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

Alle Patienten erhielten beim Auftreten der unerwünschten Ereignisse individuell angepasste, spezifische therapeutische Maßnahmen.

### 3.6.2.2. In möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Art des unerwünschten Ereignisses	Gruppe C (n=66)	Gruppe B (n=64)
Unzureichende Anästhesie (n,%)	1 (1,5%)	3 (4,7%)
Bradykardie (n,%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Fußkrämpfe (n,%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Kopfschmerzen (n,%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Hypotension (n,%)	3 (4,5%)	1 (1,6%)
Schmerzen an Injektionsstelle (n,%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Schmerzen während des Eingriffes an der Operationsstelle (n,%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)

Tabelle 6. Unerwünschte Ereignisse, möglicherweise mit Studienmedikation zusammenhängend.

### 3.6.3. Vitalparameter

Die Vitalparameter zeigten zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7 im Anhang). Die Durchschnittswerte lagen im Normbereich.

Auch bei den EKG-Parametern (Frequenz, PQ-Intervall, QRS-Komplex und QT-Strecke) gab es keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen am Screeningtag (siehe Tabelle 10 im Anhang). In der Gruppe C zeigten 13 Patienten mindestens eine EKG-Abnormalität, in der Gruppe B 22 Patienten.

## **3.7. Medikamentendaten**

### **3.7.1. Prämedikation und Medikamenteninjektion**

Bezüglich der Notwendigkeit einer Prämedikation gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 12 im Anhang).

Die Injektion der Studienmedikation erfolgte bei 122 Patienten mit einer 25G-Nadel, in der Gruppe C erhielten fünf Patienten die Injektion mit einer 27G-Nadel, in der Gruppe B drei.

Außerdem wurde die Injektion in der Gruppe C bei 24 Patienten in sitzender Position, bei 42 in Seitenlage durchgeführt. In der Gruppe B erfolgte die Injektion bei 25 Patienten in sitzender Position, bei 39 in Seitenlage.

Direkt anschließend wurden alle Patienten bis zum Erreichen der motorischen und sensorischen Blockade in Rückenlage gebracht. Erst danach wurde die Operationslagerung vorgenommen. In Steinschnittlage befanden sich dabei 45 Patienten aus der Gruppe C, 33 aus der Gruppe B. Zwei Patienten aus der Gruppe B wurden in Bauchlage operiert.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieser Parameter zwischen den beiden Gruppen.

## **3.8. Abweichungen vom Studienprotokoll**

Es traten keine groben Abweichungen vom Studienprotokoll auf. In einigen Fällen überstieg der BMI der Patienten den erlaubten Maximalwert minimal (siehe Tabelle 4).

Gemäß Protokoll war es nicht vorgesehen, die maximal erreichte Höhe der Spinalanästhesien zu dokumentieren, für 80 der 130 Patienten liegen dennoch Daten vor:

In der Gruppe C war die maximale Höhe Th10 (Th10-Th3), in der Gruppe B Th10 (Th10-Th2) ( $p=1,99$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1. Geschichtlicher Hintergrund zum Einsatz von 2-Chloroprocain

Seit der Einführung von 2-Chloroprocain 1951 wurde es hauptsächlich für Epiduralanästhesien verwendet. Obwohl Foldes und McNall<sup>46</sup> mit 2-Chloroprocain bei 214 Patienten erfolgreich und problemlos Spinalanästhesien durchführten, wurde diese Verwendung nicht weiter verfolgt und 2-Chloroprocain auch nicht für Spinalanästhesien zugelassen. Zunächst in kristalliner Form auf dem Markt, wurde es ab 1956 als Nesacaine mit einer Beimischung von 0,2% Natriumbisulfit und (teilweise) 0,1% Methylparaben in fertigen Lösungen angeboten<sup>122</sup>.

Ab 1964 wurde Methylparaben nicht mehr beigemischt und das Medikament als Nesacaine-CE vermarktet. Das „CE“ stand dabei für „caudal-epidural“, da nur Lösungen ohne dieses Konservierungsmittel für diese Indikation geeignet sind<sup>122</sup>. 1975 und 1979 gab es zwei veröffentlichte Fallbeispiele von versehentlicher intrathekalen Injektion von 2%igem 2-Chloroprocain im Rahmen einer peripartalen Epiduralanästhesie ohne bleibende Schäden<sup>5,78</sup>. Auch in einem Fall von postpartaler epiduraler (und fraglicher intrathekalen) Injektion eines Gemisches aus 0,75%igem Bupivacain und 3%igem 2-Chloroprocain zeigten sich keine Folgeerscheinungen<sup>154</sup>. Zu Beginn der 1980er Jahre erschienen jedoch Case Reports über insgesamt acht Patienten, bei denen 2-Chloroprocain in 2%- oder 3%iger Konzentration für Epiduralanästhesien appliziert wurde. Teilweise kam es bei diesen Patienten zu versehentlicher intrathekalen Injektion relativ großer Mengen (360-840mg)<sup>99</sup>. Die Beschwerden, die bei diesen Patienten auftraten, stellten sich sehr unterschiedlich dar<sup>99,117,121</sup>: Sowohl Lähmungen der unteren Extremitäten als auch sakral betonte sensorische und neurologische Dysfunktionen wurden beobachtet, die sich zum größten Teil im zeitlichen Verlauf besserten, jedoch nicht verschwanden. Als einzige Gemeinsamkeit dieser Fälle galt die Injektion dieser relativ großen Dosen von 2-Chloroprocain, das, wie erwähnt, mit dem Antioxidationsmittel Natriumbisulfit versetzt war und einen niedrigen pH-Wert aufwies. Daraufhin begann die so genannte „Chloroprocaine Controversy“, die Debatte um die Ursache dieser teils bleibenden neurologischen Schäden bei den betroffenen Patienten.

Verschiedene Forschungsgruppen untersuchten die Eigenschaften von 2-Chloroprocain sowie seiner Zusätze in Tierversuchen. Barsa et al.<sup>11</sup> zeigten am Vagusnerv von Kaninchen eine erhöhte Neurotoxizität von Nesacaine-CE im Vergleich zu Lidocain, Bupivacain oder Kochsalzlösung. Ravindran et al.<sup>118</sup> wiesen bei intrathekalen Anwendung bei Hunden nur mit Nesacaine-CE neurologische Schäden nach, während bei Bupivacain, einer Kochsalzlösung mit einem pH-Wert=3 und physiologischer Kochsalzlösung keine Schäden zu finden waren. Rosen et al.<sup>124</sup> konnten im Vergleich von Bupivacain, 2-Chloroprocain, der Trägerlösung von Nesacaine-CE (aus Kochsalz, Natriumbisulfit, Salzsäure und H<sub>2</sub>O) und Lidocain weder bei Schafen noch bei Affen bei intrathekalen Applikation eine erhöhte Toxizität einer dieser Lösungen feststellen. Wang et al.<sup>149</sup> injizierten bei Kaninchen reines 2-Chloroprocain, Ringerlösung oder Natriumbisulfit (pH=5,3) intrathekal, wobei nur die Tiere mit großen Dosen des Antioxidationsmittels unter Lähmungserscheinungen litten. Seravalli et al.<sup>131</sup> zeigten eine erhöhte Zellfusionsrate sowohl mit Nesacaine-CE als auch mit kristallinen Lösungen von 2-Chloroprocain im Vergleich zu Lidocain, Procain und Natriumbisulfit (keine pH-Angabe). Die Autoren gaben aber zu bedenken, dass eine Übertragung auf eine in vivo Situation nicht direkt möglich und dass dieser Effekt nicht als Erklärung für die vermeintliche Neurotoxizität von 2-Chloroprocain heran zu ziehen sei. Ready et al.<sup>120</sup> verglichen die Toxizität verschiedener intrathekal bei Hasen injizierter Lösungen (u.a. auch 2-Chloroprocain mit und ohne Natriumbisulfit) in aufsteigenden Konzentrationen. Sie wiesen nur für Lidocain, Tetracain und Natriumbisulfit in Konzentrationen, die deutlich die klinisch verwendeten Konzentrationen überschritten, nicht aber für Bupivacain und 2-Chloroprocain, neurologische Schäden nach. Li et al.<sup>89</sup> untersuchten die Auswirkung intrathekalen Infusionen von Bupivacain, Nesacaine-CE, Lidocain und Ringerlösung nach Hartmann auf Ratten. Alle Lokalanästhetika verursachten eine mit der Dosis ansteigende Lähmung der unteren Extremitäten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Pharmaka bezüglich der Häufigkeit bleibender Schäden zu finden war.

Kane<sup>76</sup> diskutierte die Möglichkeit, ob nicht andere Gründe, wie z.B. Hypotension während der Operation mit konsekutiver Minderdurchblutung des Rückenmarkes oder Spinalarterienthrombosen ursächlich für die Beschwerden der Patienten bei Ravindran und Reisner sein könnten.

Erst die Studie von Gissen et al.<sup>51</sup> erbrachte einen Erklärungsansatz zur Toxizität von Nesacaine-CE. An isolierten zervikalen Abschnitten des Vagusnervs von Kaninchen wurden Nesacaine-CE (einmal mit einem pH≈3,0 und ein anderes Mal mit einem pH=7,3), eine 3%ige kristalline 2-



Chloroprocainlösung (einmal mit pH=7,3, ein anderes Mal mit pH=3,2) und eine 3%ige kristalline 2-Chloroprocainlösung, versetzt mit 0,2%igem Natriumbisulfit (mit einem pH=7,3 und auch mit pH=3,3) bezüglich einer Nervenblockade getestet. Nur Lösungen, die Natriumbisulfit enthielten und gleichzeitig einen niedrigen pH-Wert aufwiesen, führten zu irreversiblen Blockaden. Die Neurotoxizität von Nesacaine-CE konnte also durch das Zusammenspiel des niedrigen pH-Wertes und der Beimischung von Natriumbisulfit erklärt werden. Die Autoren vermuteten, dass die neurologischen Beschwerden durch eine Freisetzung von Schwefeldioxid entstanden waren. Mit Hilfe dieser neuen Erkenntnisse konnten auch die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien in einem anderen Licht gesehen werden.

Myers et al.<sup>104</sup> zeigten an Ischiadicusnerven von Ratten in vivo, dass Nesacaine-CE und Tetracain ein signifikant größeres endoneurales Ödem hervorrufen als Lidocain, Bupivacain oder Kochsalzlösung. 2-Chloroprocain in Reinform oder Natriumbisulfit alleine wurden dabei jedoch nicht getestet. Kalichman et al.<sup>73</sup> untersuchten erneut in vivo-Effekte an Ischiadicusnerven von Ratten. Dabei zeigte 2-Chloroprocain als frisch hergestellte Lösung mit und ohne Natriumbisulfit, genauso wie in kommerziellem Nesacaine-CE bei extraneuronaler Injektion eine deutlich verstärkte Ödembildung im Vergleich zu Natriumbisulfit oder Kochsalzlösung alleine. Alle Lösungen hatten einen pH-Wert von 3. Bei intrafaszikulärer Injektion (die einer intrathekalen Injektion eher entspricht) konnte zwischen den Lösungen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Ford et al.<sup>47</sup> führten Versuche an peripheren Nerven von Katzen durch. Die Toxizität von Natriumbisulfit mit einem niedrigen pH-Wert wurde hierbei bestätigt. Seravalli et al.<sup>130</sup> untersuchten die Wirkung von 2-Chloroprocain in kristalliner Lösung, Nesacaine-CE und Natriumbisulfit allein auf das Koloniebildungsvermögen (KBV) von humanen Neuroblastomzellen. Dabei zeigte Natriumbisulfit genauso wie Nesacaine-CE eine starke Einschränkung des KBV, 2-Chloroprocain hingegen nicht. Kalichman et al.<sup>72</sup> veröffentlichten 1989 eine erneute Studie zu Nervenschädigungen durch Lokalanästhetika an Ischiadicusnerven von Ratten. 2-Chloroprocain, Procain, Etidocain und Lidocain verursachten alle eine mit einer zunehmenden Dosis steigende Nervenschädigung. Hersh et al.<sup>62</sup> führten 1990 in vivo Versuche am Nervus tibialis von Ratten durch, denen per Katheter subarachnoidale Injektionen von Kochsalz, 2-Chloroprocain mit Kochsalz, Natriumbisulfit mit Kochsalz sowie 2-Chloroprocain, Natriumbisulfit und Kochsalz zusammen gegeben wurden. Nur die 0,6%ige Lösung von Natriumbisulfit bei einem pH-Wert=3 führte zu irreversiblen Nervenblockaden, bei allen anderen Lösungen waren die Blockaden reversibel.

Im Laufe der Zeit erfuhr 2-Chloroprocain weitere Veränderungen in seiner Zusammensetzung. In den USA wurde 1984 der Gehalt an Natriumbisulfit auf 0,07% reduziert, dafür wurde EDTA 0,01% als Antioxidationsmittel hinzugefügt<sup>153</sup>. Als Nesacaine-MPF wurde dann 1987 nur noch EDTA 0,01% beigefügt. Anschließend tauchten jedoch Berichte über Rückenschmerzen nach Epiduralanästhesien mit 2-Chloroprocain auf<sup>41,70,135</sup>. Zusätzlich gab es Hinweise auf eine Neurotoxizität von EDTA<sup>150</sup>. 1993 wurde EDTA deswegen wieder entfernt und erneut Natriumbisulfit (0,18%) beigemischt. Seit 1996 ist 2-Chloroprocain in den USA (in Deutschland seit 1994) lösungs- und konservierungsmittelfrei erhältlich<sup>153</sup>.

2004 erschien eine Studie von Taniguchi et al.<sup>138</sup>, in der der intrathekale Einsatz mittels Katheter von 2-Chloroprocain mit und ohne Natriumbisulfit, von Natriumbisulfit alleine und von Kochsalzlösung an Ratten beschrieben wurde. Dabei wurde die Tail-Flick-Latenzzeit gemessen und histologische Untersuchungen bezüglich Neurotoxizität durchgeführt. Beides war bei Ratten, die reines 3%iges 2-Chloroprocain erhielten im Vergleich mit den anderen Lösungen signifikant langsamer bzw. verstärkt. Natriumbisulfit wurde sogar eine schützende Wirkung zugeschrieben. Es gab mehrere Kritiker<sup>6,87</sup> dieser Ergebnisse. Zum einen wurde die Eignung der angewandten Messmethode, eine Neurotoxizität von 2-Chloroprocain zu bestimmen, hinterfragt<sup>87</sup>, da über zwei Stunden kontinuierlich die Testlösungen injiziert wurden, was keiner klinischen Anwendung entspricht. Außerdem gaben Taniguchi et al.<sup>138</sup> an, dass mit einer ähnlichen Methode Lidocain nur eine leicht weniger verzögerte Latenz und sogar etwas größere neurologische Schäden als 2-Chloroprocain verursachte. Ihre Versuchsanordnung zeigt also vielleicht nur die bekannte Toxizität aller klinisch verwendeten Lokalanästhetika<sup>69</sup>. Zum anderen existiert auch eine Studie von Sakura et al.<sup>125</sup>, in der histologische Veränderungen alleine durch die Anlage des intrathekalen Katheters nachgewiesen werden konnten, ganz ohne die Verwendung eines Lokalanästhetikums. Zudem haben Ratten eine deutlich höhere Konzentration an Sulfitoxidase (10-20fach im Vergleich zum Menschen), ein Enzym, das Sulfite in unschädliche Sulfate umwandelt<sup>6</sup>. Dies könnte die Begründung dafür sein, dass die Studie von Taniguchi et al. bei Ratten eine protektive Wirkung von Natriumbisulfit zeigte.

Letztendlich bleibt die genaue Ätiologie der neun Fälle aus den 1980ern aber ungeklärt<sup>61</sup>. Die von den meisten Klinikern vertretene Meinung<sup>40</sup> ist der erwähnte Erklärungsansatz von Gissen et al.<sup>51</sup>, die das Zusammenspiel von niedrigem pH-Wert und der Beimischung von Natriumbisulfit als Antioxidationsmittel als Ursache betrachten.

2-Chloroprocain ist für Epiduralanästhesien zugelassen. Dabei besteht aber immer die Gefahr, versehentlich intrathekal zu injizieren. Deswegen wird (in den USA) auf den Verpackungen angegeben, dass man erst eine Testdosis applizieren und abwarten soll, ob diese eine Wirkung zeigt (und das Medikament somit intrathekal appliziert wurde). Die Testdosen sind aber deutlich größer als die z.B. in dieser Studie verwendeten Mengen (bei 2-Chloroprocain: 90-100mg)<sup>68</sup>. Sollte 2-Chloroprocain tatsächlich gewebsschädigend an den Nervenfasern sein, dann dürfte auch die epidurale Anwendung nicht zugelassen sein<sup>12</sup>.

## 4.2. Aktuelle Studien zu 2-Chloroprocain

Ab 2003 erschienen Studien über den (off-label-)Einsatz von lösungs- und konservierungsmittelfreiem 2-Chloroprocain für Spinalanästhesien als möglicher Ersatz für Lidocain, gerade im Bereich ambulanter Operationen.

Palas<sup>111</sup> injizierte 30-40mg einer 1%igen Lösung und erzielte hervorragende Ergebnisse bei über 500 Patienten ohne TNS oder anderweitige neurologische Nebenwirkungen zu beobachten.

Auch eine Forschungsgruppe um Kopacz<sup>39,54,80,84,105,107,133,148,151,157,158</sup> veröffentlichte 2004 weitreichende Studien über dieses Anwendungsgebiet bei freiwilligen Probanden und Patienten. Na et al.<sup>105</sup> zeigten, dass sich 2%- und 3%-Lösungen von 2-Chloroprocain im Vergleich zum Liquor bei 37°C hyperbar verhalten. 1%ige Lösungen wurden dabei nicht getestet. Kouri et al.<sup>84</sup> führten einen Vergleich von 40mg 2%igem 2-Chloroprocain mit 40mg Lidocain bei Probanden durch. Die Dauer und Höhe der Anästhesie waren dabei ohne signifikante Unterschiede, während die Aufhebung der Blockade und simulierte Entlassungskriterien deutlich früher in der Chloroprocaingruppe eintraten. Warren et al.<sup>151</sup> untersuchten den Effekt von 10% Dextrose auf die Wirkung einer Spinalanästhesie mit 40mg 2%igem 2-Chloroprocain an Probanden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ausbreitung und Dauer der Spinalanästhesie gezeigt werden – abgesehen von einer Vergrößerung des Restharnvolumens, weswegen von dieser Verwendung abgeraten wird. Smith et al.<sup>133</sup> zeigten eine dosisabhängige Verlängerung der motorischen sowie sensorischen Blockade und dem Eintreten von Entlassungskriterien von 30, 45 und 60mg von 3%igem 2-Chloroprocain, gemischt mit 10% Dextrose, mit und ohne den Zusatz von Epinephrin. Allerdings zeigten alle Probanden,

die eine Spinalanästhesie mit Epinephrin und 2-Chloroprocain erhalten hatten, eine grippeähnliche Symptomatik, so dass auch von dieser Kombination abgeraten wird. Vath et al.<sup>148</sup> verglichen 40mg von 2%igem 2-Chloroprocain mit und ohne den Zusatz von 20µg Fentanyl. Beide Möglichkeiten führten bei den Probanden zuverlässig zu Spinalanästhesien, die für kurz dauernde Eingriffe geeignet gewesen wären. Bei keiner dieser Studien traten TNS oder Hinweise auf eine Neurotoxizität von 2-Chloroprocain auf. Yoos et al.<sup>157</sup> beschreiben in einer retrospektiven Studie den klinischen Einsatz von 2-Chloroprocain bei 122 Patienten über einen Zeitraum von zehn Monaten. Dabei wurden Dosen zwischen 20 und 60mg eingesetzt, am häufigsten jedoch 30 oder 40mg, teilweise mit Fentanyl vermischt. Die kurz dauernden Operationen (unter 60min) wurden zumeist ambulant durchgeführt und waren aus dem orthopädischen, allgemeinchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Bereich. 2-Chloroprocain wird als sichere und effektive Alternative zu Lidocain bezeichnet.

Davis et al.<sup>39</sup> verglichen 30mg einer 2%igen 2-Chloroprocainlösung mit und ohne den Zusatz von 15µg Clonidin bei freiwilligen Probanden. Beide Lösungen riefen für kurz dauernde Operationen geeignete Spinalanästhesien hervor, wobei zwei Probanden, die 30mg 2-Chloroprocain ohne Zusatz erhalten hatten, sakrale Aussparungen der Anästhesiewirkung zeigten. Yoos et al.<sup>158</sup> führten bei freiwilligen Probanden einen Vergleich von 7,5mg 0,5%igem hyperbarem Bupivacain mit 40mg 2%igem 2-Chloroprocain durch. Bezüglich der Anschlagszeit, der maximal erreichten sensorischen Blockade und Toleranz gegenüber einem Tourniquet am Oberschenkel zeigten sich keine Unterschiede; beide Medikamente sind für kurz dauernde Operationen geeignet. Allerdings erreichten die Probanden nach einer Spinalanästhesie mit 2-Chloroprocain signifikant schneller simulierte Entlassungskriterien.

Im Vergleich von 30mg einer 1,5%igen 2-Chloroprocainlösung mit 80mg einer 4%igen Procainlösung an Probanden zeigten Gonter et al.<sup>54</sup> ähnliche Anschlagzeiten der Spinalanästhesien, allerdings wurden simulierte Entlassungskriterien signifikant schneller mit 2-Chloroprocain erreicht. Kopacz et al.<sup>80</sup> machten eine Untersuchung an freiwilligen Probanden zur minimal wirksamen Dosis von 2%igem 2-Chloroprocain. 10mg stellten sich dabei als nicht-effektive Dosierung dar, beim Einsatz von 20-30mg muss mit sakralen Aussparungen gerechnet werden. 40-60mg führten zuverlässig zu einem schnellen motorischen und sensorischen Block mit einer Dauer von 114±14min bzw. 132±23min.

Casati et al.<sup>28</sup> zeigten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von 1%igem 2-Chloroprocain (30, 40 und 50mg) an ambulanten Patienten, bei denen ein Eingriff an den unteren Extremitäten in

Spinalanästhesie (Dauer 45-60min) geplant war. Von der Verwendung von 30mg wurde abgeraten, da die Dauer der Blockade nur für sehr kurz dauernde (<30min) Operationen geeignet war. Insgesamt wurde kein signifikanter Unterschied der Entlasszeiten gemessen. Die gleiche Forschergruppe führte noch eine weitere Untersuchung zu ambulanten Kniearthroskopen in Spinalanästhesie mit 50mg einer 1%igen 2-Chloroprocainlösung im Vergleich mit 50mg Lidocain durch<sup>30</sup>. 2-Chloroprocain schnitt dabei bezüglich des Abklingens der motorischen und sensorischen Blockade signifikant besser ab. Wurde postoperatives Wasserlassen als Voraussetzung für eine Entlassung gesehen, gab es bezüglich des Entlassungszeitpunktes keinen signifikanten Unterschied.

Sell et al.<sup>129</sup> führten einen Vergleich einer Spinalanästhesie mit 35, 40, 45 und 50mg einer 1%igen 2-Chloroprocainlösung an Patienten, die eine Operation der unteren Extremitäten erhielten, durch. Alle Dosierungen waren für ambulante Operationen geeignet, wobei die Gabe von 35 und 40mg zu einer signifikant schnelleren Entlassung führte.

Lacasse et al.<sup>86</sup> verglichen 40mg von 2%igem 2-Chloroprocain mit 7,5mg hyperbarem 0,75%igem Bupivacain bei Patienten, bei denen eine Operation (<60min) in Spinalanästhesie durchgeführt werden sollte. Der Zeitpunkt bis zur Bereitschaft zum operativen Eingriff war mit 6min (3-20 bzw. 3-12min) gleich, der primäre Endpunkt (Zeit bis zur Entlassung) war mit 277±87min gegenüber 353min±99min signifikant schneller erreicht.

Hejtmanek et al.<sup>61</sup> analysierten retrospektiv den Einsatz von 2%igem 2-Chloroprocain bei Spinalanästhesie bei über 500 Patienten für kurz dauernde Operationen aus verschiedenen Fachbereichen (Orthopädie, Gynäkologie, Urologie und Allgemeinchirurgie). Am häufigsten wurden 40mg appliziert. Bei 0,8% der Patienten musste wegen verlängerter Operationsdauer eine Vollnarkose eingeleitet werden. Die häufigste Nebenwirkung war ein postoperativer Harnverhalt bei 19 (3,8% der) Patienten, wobei sich davon 83% einer Hochrisikoooperation in Bezug auf postoperativen Harnverhalt unterzogen hatten. TNS wurden bei den 500 Patienten nicht beobachtet. Insgesamt wurden an der analysierten Institution seit 2004 über 4000 Spinalanästhesien mit 2-Chloroprocain durchgeführt. Dabei traten bei insgesamt vier Patienten TNS auf, ansonsten wurden perioperativ keine Fälle von Neurotoxizität beobachtet<sup>114</sup>.

Förster et al.<sup>48</sup> verglichen 40mg von 2%igem 2-Chloroprocain mit 60mg Articain für Spinalanästhesie bei Patienten mit geplanter ambulanter Kniearthroskopie. Hierbei zeigten beide Medikamente geeignete Eigenschaften für diese Operation, allerdings konnten die Patienten aus der 2-Chloroprocaingruppe signifikant schneller entlassen werden.

Vaghadia et al.<sup>146</sup> veröffentlichten 2012 eine Studie, in der 40mg 2%iges 2-Chloroprocain mit 35mg Lidocain, beides gemischt mit je 12,5µg Fentanyl, zur Durchführung ambulanter transurethraler Prostataresektionen (TURP) verglichen wurde. Anschlagszeit bis Th10 und das Anhalten einer Blockade >Th10 sowie >L3 waren hierbei vergleichbar, auch Entlassungen waren in beiden Gruppen in einer ähnlichen Zeitspanne möglich. Bei 20% der Patienten, die Lidocain erhalten hatten, traten TNS auf. Ein Patient, der 2-Chloroprocain erhalten hatte, entwickelte innerhalb von 24h postoperativ ein inkomplettes Cauda Equina Syndrom. Dieses bildete sich innerhalb von 5-6 Wochen zurück. In der durchführenden Einrichtung traten trotz weit verbreiteter Anwendung von 2-Chloroprocain keine weiteren Cauda Equina Syndrome mehr auf. Die Forschungsgruppe diskutiert differentialdiagnostisch auch eine postoperative inflammatorische Neuropathie, eine Nervenbiopsie sowie weiteres Follow-Up wurden von dem Patienten jedoch abgelehnt, so dass die genaue Genese unklar bleibt.

### **4.3. Die vorliegende Studie**

Bis zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war noch kein Vergleich von 1%igem 2-Chloroprocain und isobarem Bupivacain – weder an Probanden noch an Patienten – durchgeführt worden.

In der vorliegenden Studie wurden eher hohe Dosen von 2-Chloroprocain und Bupivacain injiziert – im Gegensatz zu der Studie von Lacasse et al.<sup>86</sup>, in der die verwendeten Lokalanästhetika in der niedrigsten empfohlenen Dosis appliziert wurden. 50mg 1%iges 2-Chloroprocain führen laut Sell et al.<sup>129</sup> zu einer verlängerten Dauer bis zur Entlassung im Vergleich mit Dosierungen zwischen 35 und 40mg. Da die Eingriffe in der vorliegenden Studie jedoch nicht – wie bei Sell et al. – auf die untere Extremität beschränkt waren, sollte mit dieser relativ hohen Dosis sichergestellt werden, dass die Dauer der Anästhesie auf jeden Fall für die geplanten Eingriffe (<40min) ausreichen würde. Smith et al.<sup>133</sup> und Kopacz<sup>80</sup> beschreiben Dosierungen von 40 bis 60mg als geeignet für Operationen zwischen 30 und 90 Minuten.

Für kurz dauernde ambulante Operationen können auch Niedrigdosierungen (5-10mg) von Bupivacain verwendet werden<sup>15,21,27,44,63</sup>. Zwar gehört es eigentlich zu den langwirksamen Lokalanästhetika, zeichnet sich aber durch ein geringes Nebenwirkungsprofil aus und wird seit

Jahren als Standardmedikation angesehen<sup>40,74,91,160</sup>. Auch unter Bupivacain wurde jedoch bereits ein Cauda Equina Syndrom beschrieben<sup>141</sup>.

Zunächst wurde Bupivacain – wie fast alle Lokalanästhetika – als hyperbare Lösung verwendet. Erst seit Anfang der 1980er wird Bupivacain auch isobar eingesetzt<sup>137</sup>. Bei interindividuell sehr großen Unterschieden in der Ausbreitung<sup>21,93,136,158</sup> führen weniger als 7,5mg jedoch zu einer hohen Versagerquote (bis zu 80%)<sup>15,158</sup>, weswegen auch bei Bupivacain mit 10mg in der vorliegenden Studie die „obere Grenze der Niedrigdosierung“ gewählt wurde<sup>91</sup>.

Die Dauer einer Spinalanästhesie ist proportional zur applizierten Dosis<sup>14</sup>, eine verlängerte Zeitspanne bis zur Entlassung der Patienten (bis zu 21min mehr pro zusätzlichem Milligramm Bupivacain<sup>93</sup>) wurde jedoch bewusst in Kauf genommen, um die erwähnte hohe Versagerquote zu vermeiden. Als zeitliche Vorgabe für den primären Endpunkt der Studie wurde die Arbeit von Malinovsky et al.<sup>95</sup> herangezogen, bei der 10mg 0,5%iges isobares Bupivacain eine Anschlagszeit der sensorischen Blockade bei Th10 von 11±7min zeigen. Diese Forschungsgruppe verwendete zwar Bupivacain in einer Konzentration von 0,2%, in einer früheren Studie wurde jedoch gezeigt, dass kein Unterschied in der Anschlagszeit zwischen 10mg einer 0,5%igen und 10mg einer 0,2%igen Lösung von Bupivacain zu erwarten ist<sup>96</sup>.

Auch die Wahl der Barizität in der vorliegenden Studie entspricht keiner bisher durchgeführten Studie, in der 2-Chloroprocain und Bupivacain verglichen wurden. In der 1%igen Lösung des Herstellers Sintetica hat 2-Chloroprocain (ohne Glucose) eine Dichte von 1.0070-1.0080 g/l bei 20°C, was einer mittleren Dichte von 1.0011g/l bei 37°C entspricht. Es ist somit isobar<sup>56,98</sup>.

Bupivacain 0,5% ohne den Zusatz von Dextrose ist bei 20°C isobar<sup>136</sup>. Bei 37°C ist es mit einer Dichte von 0,9990<sup>56</sup> auch gerade noch isobar, da bei einer isobaren Lösung die Dichte zwischen 0,9990 und 1,0015 g/l liegen muss<sup>98</sup>. Diese Betrachtung wird durch die Ergebnisse von Tuominen et al.<sup>142</sup> unterstützt: eine Umlagerung bei Patienten, die 0,5%iges Bupivacain erhielten, konnte die Ausbreitung einer Spinalanästhesie nicht beeinflussen. Zwar haben hyperbare Bupivacainlösungen bei gleicher Dosierung eine kürzere Anästhesiedauer als isobare<sup>96,137</sup>, weswegen sie für ambulante Operationen bevorzugt eingesetzt werden, insbesondere für unilaterale Spinalanästhesien<sup>106</sup>. Allerdings weisen sie auch eine geringer ausgeprägte motorische Blockade auf<sup>35,36,96</sup>.

Um die Vergleichbarkeit der beiden Studienmedikamente zu erhalten, wurden in der vorliegenden Studie isobare Lösungen verwendet. Außerdem wurden in der vorliegenden Studie Patienten mit Operationen aus verschiedenen Fachbereichen (Orthopädie, Gynäkologie,

Allgemeinchirurgie, Urologie) untersucht. Unilaterale Spinalanästhesien wurden deswegen nicht angestrebt, so dass auch aus diesem Grund hyperbare Lösungen nicht indiziert waren.

In ausreichend hoher Konzentration sind alle Lokalanästhetika toxisch<sup>69,72</sup>, so zeigen sie z.B. eine konzentrationsabhängige Lyse von Zellmembranen<sup>79</sup>. Auch deswegen wurden beide Medikamente in einer eher geringen Konzentration gewählt.

Durch den Verzicht auf jegliche Zusätze (wie z.B. Dextrose, aber auch Fentanyl oder Clonidin) wurden bewusst mögliche weitere Einflussgrößen vermieden.

## **4.4. Ergebnisse im Vergleich**

### **4.4.1. Vorgabe**

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von 50mg 1%igem isobaren 2-Chloroprocain mit 10mg 0,5%igem isobaren Bupivacain verglichen. Soweit nicht anders angegeben, werden gemessene Werte in Wert $\pm$ Standardabweichung (Minimal-Maximalwert) aufgeführt.

### **4.4.2. Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Erreichen der sensorischen Blockade auf Höhe des Dermatoms Th10, da dies die Mindesthöhe einer Spinalanästhesie für Eingriffe in der Abdominalchirurgie ist.

2-Chloroprocain erreichte dieses Ziel in 7min (1-30). Im Vergleich zu Bupivacain mit 8min (1-27) konnte die Nicht-Unterlegenheit somit gezeigt werden ( $p=0,1860$ ).



Die gemessenen Zeiten stimmen mit den in anderen Studien ermittelten Werten für 50mg 2-Chloroprocain 1% überein. Casati et al.<sup>28,30</sup> führten zwei Studien an Patienten durch, die eine Operation an den unteren Extremitäten erhielten. Dabei wurde die Bereitschaft zur Operation (definiert als das Anschlagen bis Th12 bzw. Th10 mit einer gleichzeitigen Motorblockade von  $\geq 2$  auf der Bromage-Skala) in 8 min (5-20) bzw. 6min (3-20) erreicht.

Für Bupivacain 10mg isobar zeigten Malinovsky et al.<sup>95</sup> ein Erreichen der sensorischen Blockade bei Th10 eine Anschlagszeit von  $11 \pm 7$ min. Diese Daten wurden als zeitliche Vorgabe für die vorliegende Studie verwendet. Sheskey et al.<sup>132</sup> ermittelten eine Anschlagszeit der sensorischen Blockade bis Th10 von  $12 \pm 4$ min, Kallio et al.<sup>74</sup> 10min. In der vorliegenden Studie erreichte Bupivacain den primären Endpunkt in 8min zwar schneller, aber in einem durchaus vergleichbaren Rahmen wie in den anderen erwähnten Studien.

### 4.4.3. sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte bestanden aus

- Zeit bis zum Erreichen der motorischen Blockade ( $T_{mb}$ )
- Zeit bis zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade ( $T_{sbMAX}$ )
- Zeit bis zum Abklingen der motorischen Blockade ( $T_{mb=0}$ )
- Zeit bis zum Ende der Anästhesie ( $T_{ea}$ )
- Zeit bis zum freien Gehen ( $T_{ua}$ )
- Zeitpunkt, an dem zum ersten Mal Analgetika verlangt werden ( $T_{an}$ )
- Zeitpunkt einer möglichen Entlassung ( $T_{hd}$ )
- Auftreten einer Harnretention

#### **4.4.3.1. Zeit bis zum Erreichen der motorischen Blockade ( $T_{mb}$ )**

Die motorische Blockade (Bromage-Skala  $\geq 2$ ) wurde in der Gruppe C in 5min (1-26) erreicht. Die Gruppe B erreichte  $T_{mb}$  in 6min (1-27). Dies stellt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar ( $p=0,0337$ ).

Insgesamt wurde die motorische Blockade in beiden Gruppen schneller als die sensorische Blockade erreicht, somit war die Bereitschaft zur Operation von der sensorischen Blockade abhängig. Der Unterschied im Erreichen von  $T_{mb}$  hat somit keine klinische Relevanz.

Ein Vergleich mit Daten aus anderen Studien bezüglich 2-Chloroprocain ist hier schwierig, da in keiner Studie dieser Endpunkt explizit gemessen wurde. Bei Casati et al.<sup>28,30</sup> erreichen aber in beiden Studien 100% der Patienten einen motorischen Block von  $\geq 2$  auf der Bromage-Skala.

Bupivacain in niedrigen Dosierungen führt nicht immer zu vollständigen motorischen Blockaden<sup>136</sup>. Sheskey et al.<sup>132</sup> geben  $21 \pm 8$ min für das Erreichen einer vollständigen Motorblockade (Bromage=3) an. Dabei erreichten aber nur 40% der Patienten diesen ausgeprägten Block. Malinovsky et al.<sup>95</sup> geben  $24 \pm 17$ min für das Erreichen der maximalen motorischen Blockade an, wobei nur 86% der Patienten eine vollständige Blockade aufwiesen. In ihrer anderen Studie<sup>96</sup> führen 10mg isobares Bupivacain in 13min (4-22) zu einer maximalen motorischen Blockade, wobei 87% der Patienten einen Wert von  $\geq 2$  auf der Bromage-Skala erreichten. In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte Bupivacain eine im Vergleich zu den aufgeführten Studien einen schnelleren Wirkeintritt der motorischen Blockade bei größerer Zuverlässigkeit einer vollständigen Motorblockade (Versagerquote 4,7%).

#### **4.4.3.2. Zeit bis zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade ( $T_{sbMAX}$ )**

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade ( $T_{sbMAX}$ ) betrug 8,5min (2-36) in der Gruppe C. Dies stellte einen statistisch signifikanten Unterschied zu dem Ergebnis der Gruppe B mit 14min (4-80) dar ( $p<0,0001$ ).

In anderen Studien mit 50mg 1%igem 2-Chloroprocain wurde dieser Endpunkt nicht gemessen, so dass kein Vergleich möglich ist.

Malinovsky et al.<sup>96</sup> ermittelten für 10mg von 0,5%igem isobarem Bupivacain einen Wert von 10min (3-29) und somit ein deutlich schnelleres Anschlagen als in der vorliegenden Studie. Dies könnte an den erwähnten unterschiedlichen individuellen Reaktionen auf Bupivacain liegen.

Die genaue Höhe der maximal erreichten sensorischen Blockade wurde in der vorliegenden Studie nicht in allen Fällen bestimmt. Bei den Patienten, wo dies dennoch nachvollziehbar dokumentiert wurde, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der erreichten Höhe (Gruppe C: maximale Höhe Th10 (Th10-Th3), Gruppe B: Th10 (Th10-Th2)).

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Erreichen einer sensorischen Blockade bei Th10, da dies die Voraussetzung für Operationen im Unterbauch in Spinalanästhesie ist. Auf die maximale Ausbreitung wurde kein Fokus gelegt. Da bei keinem Patienten Atemnot während der Spinalanästhesie auftrat, ist es wahrscheinlich, dass die sensorische Blockade bei allen Patienten unter Th4 geblieben ist. Dies passt auch zu der Eigenschaft von isobaren Lösungen, sich weniger stark im Liquor auszubreiten als hyperbare Lösungen<sup>103</sup>.

#### **4.4.3.3. Zeit bis zum Abklingen der motorischen Blockade ( $T_{mb}=0$ )**

Das Abklingen der motorischen Blockade (Bromage-Skala=0) dauerte in der Gruppe C 100min (40-194) und trat somit signifikant ( $p<0,0001$ ) schneller auf als in der Gruppe B mit 210min (120-415).

Casati et al.<sup>30</sup> geben eine Dauer von 60min (45-120) dafür an, Sell et al.<sup>129</sup> 119min (102-137) und zeigen damit ähnliche Ergebnisse für 2-Chloroprocain.

Für Bupivacain geben Malinovsky et al.  $184\pm 59\text{min}$ <sup>95</sup> bzw.  $175\text{min}$  (50-250)<sup>96</sup>, Sheskey et al.<sup>132</sup>  $197\pm 33\text{min}$  an, was ebenfalls vergleichbare Ergebnisse sind.

Hier zeigt sich also wie erwartet ein signifikant schnelleres Abklingen der motorischen Beeinträchtigung unter 2-Chloroprocain, eine Eigenschaft, die insbesondere bei ambulanten Operationen, aber auch zur früheren Mobilisation stationärer Patienten vorteilhaft ist.

#### **4.4.3.4. Zeit bis zum Ende der Anästhesie ( $T_{ea}$ )**

Das Ende der Anästhesie  $T_{ea}$  (Bromage Skala=0 zusammen mit der Rückkehr der sensorischen Empfindung bei S1) wurde mit 50mg 2-Chloroprocain in 105min (60-194) und damit signifikant ( $p<0,0001$ ) schneller erreicht als mit 10mg Bupivacain in 225min (130-442min).

Auch diese Daten für 2-Chloroprocain stimmen gut mit den Angaben bei Sell et al.<sup>129</sup> [134min (123-145)] und Casati et al. [95min (68-170)<sup>30</sup>bzw. 97min (60-169)<sup>28</sup>] überein.

Zu Bupivacain gibt es bezüglich der hier verwendeten Definition für das Ende der Anästhesie keine vergleichbaren Daten.

$T_{ea}$  war dabei länger als  $T_{mb}=0$ . Wie beim Einsetzen der Spinalanästhesie war also auch beim Abklingen die sensorische Blockade der entscheidende Faktor. Dabei ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie die sensorische Blockade bei S1 zugrunde gelegt wurde. In anderen Studien wurde das Abklingen der sensorischen Blockade nur bis L1 gemessen und dieser Endpunkt dementsprechend schneller erreicht.

#### **4.4.3.5. Zeit bis zum freien Gehen ( $T_{ua}$ )**

Die Patienten, die 2-Chloroprocain erhielten, konnten nach 142,5min (86-454) wieder ohne fremde Hilfe gehen.

Hier ist auffällig, dass die Zeiten bis zum freien Gehen deutlich über der Zeit bis zum Ende der Anästhesie ( $T_{ea}$ ) liegen. Ähnliche Zeiten wurden bei Casati et al. mit 185min (90-355)<sup>28</sup> und bei Sell et al.<sup>129</sup> mit 144min (128-161) festgestellt. Deutlich schneller erreicht wurde dies bei Casati et al. mit 103min (70-91)<sup>30</sup> und Hejtmanek et al.<sup>61</sup> mit  $107\pm 24$ min.

In der Gruppe B konnten die Patienten erst signifikant ( $p < 0,0001$ ) später ohne fremde Hilfe gehen, nach 290,5min (190-490). Keine der vergleichbaren Studien hat hier einen Wert angegeben. Auch hier liegt zwischen dem Ende der Anästhesie und der Zeit bis zum freien Gehen eine deutliche Differenz vor.

Möglicherweise liegt die Ursache der Differenz zwischen  $T_{ea}$  und  $T_{ua}$  in einigen deutlichen „Ausreißer“-Patienten, bei denen teilweise zwischen dem Abklingen der Anästhesie und dem freien Gehen mehrere Stunden vergingen, was insgesamt den zeitlichen Rahmen erhöht. Allerdings liegt der Median in Gruppe C bei 145min und in Gruppe B bei 295min, was diesen Erklärungsansatz unwahrscheinlich macht. Im Studienprotokoll kann leider der Grund für diese lange Verzögerung nicht nachvollzogen werden. Da der Zeitpunkt der Miktion nicht dokumentiert wurde, könnte auch eine zunächst ausbleibende Miktion bzw. die Behandlung einer Harnretention ursächlich sein.

#### **4.4.3.6. Zeitpunkt, an dem zum ersten Mal Analgetika verlangt werden ( $T_{an}$ )**

Nach Analgetika verlangten Patienten in der Gruppe C erstmalig nach 120min (65-912), während in der Gruppe B erst nach 239,5min (198-560) eine zusätzliche Schmerzmedikation notwendig wurde, was einen signifikanten Unterschied darstellt ( $p = 0,0212$ ). Dies steht in direktem Zusammenhang mit der länger andauernden sensorischen Blockade durch Bupivacain. Die Anzahl der Patienten (12 Patienten bzw. 19% in der Gruppe C und 8 Patienten bzw. 14% in der Gruppe B) war dabei in den Gruppen vergleichbar (n.s.).

Auch hier ist wegen fehlenden Angaben kein Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Studien möglich.

#### **4.4.3.7.      Zeitpunkt einer möglichen Entlassung ( $T_{hd}$ )**

Der Zeitpunkt einer möglichen Entlassung wurde von den Patienten in der Gruppe C nach 150min (90-454) erreicht, was somit signifikant ( $p < 0,0001$ ) früher war als in der Gruppe B mit 325min (190-490).

Dies stimmt mit den Daten von Hejzmanek et al.<sup>61</sup>, die ihre Patienten nach  $171 \pm 45$ min entlassen konnten, überein. Bei Casati et al.<sup>28</sup> wurde eine etwas längere Zeit mit 203min (102-394) benötigt.

Für 10mg isobares Bupivacain ermittelten Kallio et al.<sup>74</sup> 360min (312-396). Ben-David et al.<sup>14</sup> zeigten für 10mg hyperbares Bupivacain eine Dauer von  $260 \pm 15$ min bis zur Entlassung. Da hyperbare Lösungen schneller abklingen als isobare<sup>96,137</sup>, ist die in der vorliegenden Studie ermittelte Zeit durchaus als repräsentativ anzusehen.

#### **4.4.3.8.      Auftreten einer Harnretention**

2-Chloroprocain führte bei Probanden im präklinischen Setting bisher in keiner Dosierung zu Harnverhalt<sup>39,54,80,84,133,148,151,158</sup>. In klinischen Studien ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. Bei Yoos et al.<sup>157</sup> zeigten 5 von 122 Patienten (4%) Schwierigkeiten, beim ersten Versuch zu urinieren. Diese hatten sich alle einer Hochrisikoperation unterzogen. Hejzmanek et al.<sup>61</sup> beschreiben bei 3,6% der Patienten postoperativen Harnverhalt, davon waren 83% aus Hochrisikogruppen. Palas beobachtete hingegen keine Harnretention bei 500 Patienten<sup>111</sup>, genauso wenig wie Casati et al.<sup>28,30</sup>, Sell et al.<sup>129</sup>, Lacasse et al.<sup>86</sup> und Förster et al.<sup>48</sup>. In der vorliegenden Studie trat unter 2-Chloroprocain ebenfalls kein Harnverhalt auf.

Eine Harnretention trat bei zwei Patienten aus der Gruppe B auf (3,1%). Die operativen Eingriffe (Hämorrhoidektomie und Operation bei Rektumprolaps) der beiden Patienten gehörten zu den Hochrisikoeingriffen für postoperative Harnretention<sup>33</sup>.

Eine Dosis von 6mg hyperbarem Bupivacain führte bei keinem Patienten zu Harnretention<sup>85</sup>. Liu et al.<sup>91</sup> weisen darauf hin, dass Dosen  $\leq 10\text{mg}$  zu wählen sind, um einen Harnverhalt zu vermeiden. Daten bezüglich der Häufigkeit von postoperativem Harnverhalt nach Gabe von exakt 10mg isobarem Bupivacain konnten nicht gefunden werden. Die in der vorliegenden Studie gemessene Inzidenz von 3,1% liegt unterhalb der durchschnittlich angegebenen<sup>8</sup> und unterstützt damit eher die Aussage von Liu et al..

Das Risiko für eine postoperative Harnretention ist umso größer, je länger die Dauer einer Spinalanästhesie ist<sup>8</sup>. Als Inzidenz für postoperativen Harnverhalt bei Spinalanästhesien generell wird ohne Spezifizierung des verwendeten Lokalanästhetikums 3,8% angegeben<sup>7</sup>. Patienten können erst selbstständig ihre Blase entleeren, wenn die Höhe der sensorischen Anästhesie auf das zweite bzw. dritte sakrale Segment gesunken ist<sup>75</sup>. Selbst in geringen Dosen hält die Wirkung von Bupivacain länger an als von 2-Chloroprocain, so dass ein Harnverhalt per se wahrscheinlicher ist.

Verringern lässt sich das Risiko einer postoperativen Harnretention zusätzlich, in dem die Flüssigkeitszufuhr prä-, intra- und postoperativ gering gehalten wird und intraoperative Blutdruckabfälle eher mit Vasokonstriktoren als mit Volumengabe behandelt werden<sup>108</sup>.

Außerdem sollten die Patienten möglichst früh mobilisiert werden. Eine frühe Mobilisierung wurde aufgrund des Studiendesigns der vorliegenden Untersuchung angestrebt, was zur niedrigen Inzidenz beigetragen haben könnte.

Die Volumengaben und die Therapie von hypotensiven Episoden in der vorliegenden Studie waren nicht standardisiert und können nicht nachvollzogen werden, da abgesehen von der vorgegebenen Prämedikation aus 7ml/kgKG Ringerlösung und Midazolam (0,03mg/kgKG) (in beiden Gruppen bei gut 30% der Patienten verabreicht) keine Angaben zur Volumentherapie im Studienprotokoll gefordert wurden.

Außerdem ist die Notwendigkeit einer Katheterisierung laut Breebart et al.<sup>18</sup> nur das Endstadium eines Harnverhaltes, und nur diese wurde hier gemessen, bzw. als Harnverhalt definiert. Eine Überprüfung von Restharnvolumen oder Prämiktionsblasenvolumina erfolgte nicht. Die lediglich klinische Überprüfung eines Harnverhaltes ist jedoch in anderen Studien ebenfalls üblich, auch die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten beziehen sich darauf.

In anderen Studien wird nicht die Häufigkeit eines Harnverhaltes, sondern der Zeitpunkt der Miktion angegeben. Dieser Zeitpunkt wurde in der vorliegenden Studie nicht konkret gemessen.

Da jedoch das Auftreten oder Ausbleiben eines Harnverhaltes vor der Entlassung des Patienten beurteilt werden musste, musste der Zeitpunkt der Miktion vor der Entlassung liegen.

Das Gehen ohne fremde Hilfe wurde in Gruppe C nur wenige Minuten vor einer möglichen Entlassung erreicht. In der Gruppe B fanden sich hier ca. 30 Minuten Unterschied dazwischen. Spätestens zwischen dem freien Gehen und der Entlassung musste die Miktion erfolgen bzw. ein Harnverhalt behandelt werden.

## **4.4.4. Sicherheitsendpunkte**

### **4.4.4.1. TNS**

Bei keinem an der vorliegenden Studie teilnehmendem Patienten traten TNS auf. Da jedoch nur 121 Patienten in unserer Untersuchung eingeschlossen wurden, liegt statistisch die Inzidenz für TNS zwischen 0-2,45% (Konfidenzintervall). Dies stimmt mit bisher beobachteten Ergebnissen überein, auch wenn über den Einsatz von 2-Chloroprocain in Bezug auf die Häufigkeit von TNS keine ausreichenden Daten vorliegen. Bisherige Studien weisen auf eine geringe Inzidenz hin<sup>86,129,157,160</sup>. Hejtmánek et al.<sup>61</sup> haben bei 4 Patienten aus einer Gruppe von über 4000 TNS beobachtet, das obere Konfidenzintervall für die Inzidenz liegt hier bei 0-0,6% und ist damit sehr klein.

Bei Bupivacain liegt die Inzidenz von TNS laut eines Review-Artikels bei 1,1%<sup>43</sup>.

In der vorliegenden Studie wurden 70% der Patienten aus der Gruppe C in Steinschnittlage operiert, in der Gruppe B waren es 58%. Während die Steinschnittlage beim Einsatz von Lidocain zu einem vermehrten Auftreten von TNS führt<sup>60,66</sup>, scheint dieses Risiko für 2-Chloroprocain und Bupivacain nicht zu bestehen.

Da bei beiden Medikamenten die niedrige TNS-Rate bestätigt werden konnte, ist eine prophylaktische stationäre Aufnahme von Patienten zur Beobachtung nicht notwendig. Gerade bei ambulanten Operationen erscheint das Einsetzen von 2-Chloroprocain und Bupivacain daher angebracht.



#### 4.4.4.2. Unerwünschte Ereignisse

Bei einem Patienten (1,5%) in der Gruppe C und bei 3 Patienten in der Gruppe B (4,7%) kam es zu einem primären Versagen der Spinalanästhesie, so dass eine Vollnarkose eingeleitet werden musste. In der Literatur finden sich zu dieser Häufigkeit Angaben von 2%<sup>65</sup> bis 3,1%<sup>139</sup>. Insgesamt mussten 9 der 130 Patienten (2 aus Gruppe C – entsprechend 3,0%, 7 aus Gruppe B – entsprechend 10,9%) wegen Nicht-Erreichen der geforderten Parameter aus der Studie ausgeschlossen werden, was einer Quote von 6,9% entspricht.

In einer Studie von Sheskey et al.<sup>132</sup> konnte bei der Verwendung von 10mg Bupivacain nur bei 40% der Patienten eine vollständige Motorblockade und bei 80% eine ausreichende sensorische Blockade beobachtet werden. Bei Malinovsky et al.<sup>95</sup> zeigte sich eine unvollständige Motorblockade bei 14% der Patienten, die 10mg isobares Bupivacain erhielten, eine zusätzliche Anästhesie war jedoch zur Durchführung der Operation nicht notwendig. Diese Prozentzahlen liegen deutlich über den in der vorliegenden Studie Gemessenen. Steiner et al.<sup>134</sup> berichten über eine Versagerquote von 2,7%, wobei die Dosierungen von isobarem Bupivacain bei 15-22,5mg lagen.

Unterschiede in der Ausbreitung einer Spinalanästhesie können auch durch das lumbosacrale Volumen des Liquors bedingt sein<sup>26,91</sup>. Allerdings kann man dieses mit klinischen Methoden nicht bestimmen, da es keine gute Korrelation zwischen z.B. Größe, Gewicht und Volumen gibt<sup>26</sup>. Daher konnte sich diese Steuerungsgröße im klinischen Alltag nicht durchsetzen. Ob das lumbosacrale Volumen eventuell eine Rolle bei den Versagern in der vorliegenden Studie gespielt hat, kann leider nicht nachvollzogen werden.

In der Studie von Camorcia et al.<sup>22</sup> zeigte sich bei der Ermittlung der 50%-Effektivdosis von intrathekalem isobarem Bupivacain, dass bei Frauen (und insbesondere bei Schwangeren) eine statistisch signifikant niedrigere Dosis notwendig war. Allerdings wurde in dieser Studie nur der Motorblock bzw. die motorische Blockade berücksichtigt, eine tatsächliche Operationsbereitschaft wurde nicht überprüft. In der vorliegenden Studie gab es in der Gruppe C statistisch signifikant mehr Frauen als in der Gruppe B. Sollten die Daten von Camorcia et al. auch auf 2-Chloroprocain übertragbar sein, müssten sich also die gemessenen Zeiten für 2-

Chloroprocain eher verlängert haben, was letztlich tendenziell zu einer Unterschätzung der kurzwirksamen Eigenschaften von 2-Chloroprocain geführt hätte.

Es gibt eine nachgewiesene, statistisch signifikante Korrelation zwischen Ausbreitung und Alter bei Bupivacain 0,5% isobar 15mg<sup>113</sup>. Da jedoch bezüglich des Alters in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe C und der Gruppe B vorliegen, kann dieser Zusammenhang vernachlässigt werden.

Hypotension trat bei 4 Patienten aus der Gruppe C (6,1%) und bei einem aus der Gruppe B (1,6%) auf, welcher zusätzlich eine Bradykardie präsentierte. Dies stellt keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar ( $p=0,37$ ).

Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypotension bei einer Spinalanästhesie sind laut Carpenter et al.<sup>25</sup> eine sensorische Blockade  $>T_5$ , ein Alter  $>40$  Jahren, ein präoperativer systolischer Blutdruck von  $<120\text{mmHg}$ , eine Punktion oberhalb von L3 und die Beimischung von Phenylephrin zum Lokalanästhetikum.

Phenylephrin wurde in der vorliegenden Studie nicht angewendet und die Punktion wurde bei L3/4 durchgeführt, so dass diese Faktoren keinen Einfluss haben konnten. Die exakte maximale Höhe der Spinalanästhesien wurde nicht standardmäßig gemessen. Bei den Patienten, bei denen hier dennoch Daten vorliegen, lag der Mittelwert bei  $T_{10}$ . Das Alter der Patienten war im Schnitt deutlich über 40 Jahren (bei 2-Chloroprocain  $45\pm 16$ , bei Bupivacain  $51\pm 15$ ). Der durchschnittliche systolische Blutdruck präoperativ lag bei  $130\text{mmHg}$ .

Insgesamt waren also nur wenige der genannten Risikofaktoren vorhanden. Carpenter et al.<sup>25</sup> führen Hypotension mit 33% als die häufigste Nebenwirkung einer Spinalanästhesie auf. Die Inzidenz in der vorliegenden Studie zeigte sich deutlich niedriger. Ein möglicher Erklärungsansatz dieses Unterschiedes liegt zum einen in der Definition der Hypotension. Je restriktiver die Definition einer Hypotension ist, desto seltener wird sie in Studien beobachtet. Eine genaue Definition einer Hypotension wurde in der vorliegenden Studie nicht vorgegeben, sondern unterlag der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte. Dadurch könnte es möglich sein, dass die Inzidenz der Hypotension bei einer klar definierten Vorgabe höher als die in der Studie dokumentierte gelegen hätte.

Hypotension lässt sich auch durch unilaterale Spinalanästhesien besser kontrollieren<sup>29</sup>, diese waren aber aufgrund des Studiendesigns in der vorliegenden Studie nicht erwünscht.

Laut Yoos et al.<sup>157</sup> waren Dosen über 40mg von 2-Chloroprocain mit signifikant vermehrtem Einsatz von Vasopressoren verbunden. Insgesamt brauchten dort 24% der Patienten eine Behandlung einer hypotensiven Episode. Diese Beobachtung kann durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden.

Beim Einsatz von 2ml 0,5% isobarem Bupivacain trat in der Studie von Malinovsky<sup>96</sup> bei 9 von 15 Patienten (60%) eine behandlungsbedürftige Hypotonie auf. Eine Erklärung für die große Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen und der vorliegenden Studie liegt am ehesten in einer unterschiedlichen Definition von Hypotonie. Bei Sheskey et al.<sup>132</sup> fand sich eine Erniedrigung des mittleren arteriellen Druckes von 9–17%, ein richtiger Vergleich ist jedoch aufgrund der unterschiedlich gemessenen Größen nicht möglich.

Neurologische Komplikationen traten bei einem Patienten, der 2-Chloroprocain erhalten hatte (1,5%), in Form von Kopfschmerzen auf, die jedoch als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend beurteilt wurden. In der Gruppe B traten ebenfalls einmal Kopfschmerzen auf (1,6%), diese wurden als möglicherweise durch die Studienmedikation hervorgerufen eingestuft.

Inwiefern in diesem Fall ein postspinaler Punktionskopfschmerz vorlag ist nicht eruierbar. Die Inzidenz dieses Kopfschmerzes liegt bei der Verwendung von Whitacre-Nadeln bei Nadelgrößen von 25G bis 27G (wie in der hier durchgeführten Studie verwendet) zwischen 0,7 und maximal 5,6%<sup>19,143,145</sup>. Aufgrund der Kollektivgröße (n=135) ist daher auch das Ausbleiben eines PDPHs möglich (berechnete Inzidenz 0,83%). Eine weiterführende Therapie mit epiduralem Blutpflaster war nicht notwendig.

In der Gruppe B traten außerdem bei einem Patienten (1,6%) leichte Fußkrämpfe auf, die von dem zuständigen Prüfarzt als möglicherweise mit der Medikation zusammenhängend beurteilt wurden. Der Patient hatte jedoch schon einige Monate zuvor unter ähnlichen Symptomen gelitten ohne sich einer Spinalanästhesie unterzogen zu haben.

Zusätzlich klagten zwei Patienten, die Bupivacain erhalten hatten (3,1%), über Schmerzen an der Injektionsstelle, ein weiterer (1,6%) über allgemeine Schmerzen. In allen Fällen wurde das Auftreten als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingestuft.

Ein Patient aus der Gruppe B (1,6%) litt unter Übelkeit und Erbrechen nach dem operativen Eingriff, was als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend beurteilt wurde. Laut Borgeat et al.<sup>17</sup> treten auch nach Spinalanästhesien postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) auf; die Inzidenz wird zwischen 0-21% angegeben, teilweise auch altersabhängig und gehäuft bei Frauen. PONV kann insbesondere dann beobachtet werden, wenn eine Hypotension (<80mmHg systolisch) auftritt, die Höhe der Spinalanästhesie über Th5 hinaus geht und Zusatzmedikamente zum Lokalanästhetikum wie z.B. Vasokonstriktoren oder Morphine<sup>82</sup> verwendet werden (müssen). Wie bereits zuvor erwähnt, ist bezüglich der Häufigkeit einer Höhe von >Th5 keine definitive Aussage zu treffen, eine Hypotension trat bei 4 Patienten aus der Gruppe C (6,1%) sowie bei einem aus der Gruppe B (1,6%) und damit relativ selten auf. Intrathekale Zusatzmedikamente wurden nicht verwendet.

Wenn man den Patienten mit Übelkeit und Erbrechen berücksichtigt, trat PONV bei <1% der Patienten auf, was auch an der insgesamt niedrigen Inzidenz der Risikofaktoren liegen kann.

In der Gruppe C trat bei einem Patienten (1,5%) Hyperglykämie auf. Ein Diabetes mellitus Typ II war jedoch bei diesem Patienten vorbekannt, weswegen das Ereignis als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend gesehen wurde.

Im Studienverlauf traten drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (2,3%). Bei einem männlichen, 63-jährigen Patienten aus der Gruppe B wurde versehentlich ein kleines Fremdojekt im Knie zurückgelassen, weswegen sich der Patient einer weiteren Operation zur Entfernung unterziehen musste. Ein weiterer Patient, ebenfalls männlich und 69 Jahre alt, aus der Gruppe B, litt nach einer transurethralen Resektion unter einem TUR-B-Syndrom, das durch adäquate Therapie am gleichen Tag ohne Residuen wieder abklang. Eine 58-jährige Patientin aus der Gruppe C erhielt für ihre bevorstehende Kniearthroskopie die vorhergesehene Prämedikation aus Midazolam. Daraufhin entwickelte sie ein Quincke-Ödem der Augenlider als allergische Reaktion auf die Prämedikation. Unter Therapie mit Dimetinden, Ranitidin und Methylprednisolon klang es nach über zwei Stunden wieder ab.

Keines dieser schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht.

#### **4.4.4.3. Vitalparameter**

Da es bei den Vitalparametern in der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab, wird auf eine weitere Diskussion verzichtet.

#### **4.4.4.4. Sonstiges**

Schwerwiegende Komplikationen durch die Spinalanästhesie (aseptische Meningitis, Cauda Equina Syndrom, adhäsive Arachnoiditis), wie bei Kane<sup>76</sup> angegeben, traten erfreulicherweise im Patientenkollektiv nicht auf, ebenso wenig wie intrathekale Hämatomate.

Bei Kouri et al.<sup>84</sup> wird als Nebenwirkung von 2-Chloroprocain einmalig Abdominalschmerzen und Verstopfung angegeben. Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht beschrieben.

### **4.4.5. Limitationen der Studie**

#### **4.4.5.1. Volumina**

Ein möglicher Kritikpunkt sind die ungleichen Volumina der gegebenen Medikamente (bei 2-Chloroprocain 5ml, bei Bupivacain 2ml). Der applizierende Arzt wusste daher, welche Studienmedikation gegeben wurde und war somit nicht verblindet. Daher wurde jedoch dieser Arzt sofort nach der Applikation der Medikation von der weiteren Patientenbetreuung ausgeschlossen. Die Beobachter der Patienten während und nach der Operation sowie die Beauftragten des Studienbetreuers für die Visite 3 und 4 waren verblindet.

Die unterschiedlichen Volumina und Konzentrationen der gegebenen Medikamente sollten keine Änderung der Wirkung verursachen. In der Studie von Van Zundert<sup>147</sup> zeigten sich keine Differenzen in Anschlagszeit und Dauer einer Spinalanästhesie mit Lidocain bei unterschiedlichen Konzentrationen und Volumina, solange die Gesamtdosis die Gleiche bleibt.

#### 4.4.5.2. Multicenterstudie

Die Durchführung als Multicenterstudie birgt immer eine Möglichkeit zur unterschiedlichen Interpretation von Daten. Die Wahrnehmung bzw. Einschätzung von medizinischen Sachverhalten ist von Land zu Land unterschiedlich<sup>17</sup>. Über die standardisierten Einschlusskriterien und Behandlungsprotokolle wurde versucht, dieses Risiko möglichst gering zu halten.

Mit der Durchführung als Multicenterstudie ergeben sich auch mögliche Unterschiede in Folgebehandlungen. Leider gab es in der Studie keine fest definierten Behandlungsschemata, wie z.B. eine Hypotension zu behandeln war. Da Hypotension auch durch Volumengabe behandelt werden kann, findet sich hier eine mögliche Begünstigung zum Auftreten von postoperativem Harnverhalt.

Des Weiteren wurde für die Testung der pin-prick-Sensation keine Standardlokalisation, z.B. medioclavicular oder mittlere Axillarlinie, definiert. Auch hier könnte ein Unterschied in den jeweiligen Studienorten vorliegen. Da jedoch die Dermatome am Rumpf gürtelförmig laufen, und explizit auf die Höhe Th10 gemessen wurde, sollte hier kein Unterschied in den gemessenen Werten resultieren.

Eine einheitliche Definition, z.B. über einen Score wie Aldrete ihn zur Einschätzung der Entlassfähigkeit aus dem Aufwachraum vorschlug<sup>3,4</sup> war ebenso wenig vorgegeben.

Viele Tests bzw. Scores zur Standardisierung der Frage, wann ein Patient nach einer ambulanten OP entlassfähig ist, haben sich jedoch wegen ihrer Komplexität nicht im Alltag durchsetzen können<sup>126</sup>. Besser sind klinische Kriterien<sup>126</sup>, welche auch in der vorliegenden Studie zur Anwendung kamen. Da die erfolgte Miktion und eine komplette Regression der sensorischen und motorischen Blockade per Protokoll gefordert waren, ist eine Entlassung erst mit Eintreten dieser Kriterien in allen Studienorten erfolgt. Eine gesonderte Berücksichtigung von Übelkeit/Erbrechen oder Wundevaluation wie im PADS (Postanesthesia Discharge Scoring System)<sup>97</sup> oder bei Kortilla<sup>83</sup> gefordert erfolgte nicht, wobei jedoch bei Auftreten von Übelkeit/Erbrechen dies auf der Case Report Form vermerkt wurde.

### **4.4.5.3. Applikation**

Die Studienmedikation wurde innerhalb von 5 Sekunden injiziert, die Injektionsgeschwindigkeit betrug demnach bei 2-Chloroprocain 1ml/Sekunde, bei Bupivacain 0,4ml/Sekunde. Somit lag eine schnelle Injektionsgeschwindigkeit vor<sup>145</sup>, was eine gute Durchmischung von Lokalanästhetikum und Liquor ermöglicht<sup>13</sup>.

Da beide Medikamente zügig appliziert wurden, sollte hierdurch kein Unterschied in den gemessenen Endpunkten entstanden sein.

Auch die Ausrichtung der Nadelöffnung bei Whitacrenadeln zum Zeitpunkt der Applikation hat zumindest bei der Dauer und Ausbreitung von Spinalanästhesien mit isobarem Lidocain entscheidend beigetragen<sup>144</sup>. Zeigt die Öffnung nach kranial, steigt die Höhe der Spinalanästhesie, gleichzeitig verkürzt sich die Gesamtdauer (und somit der Zeitpunkt einer möglichen Entlassung). Da die Öffnung in der hier durchgeführten Studie stets nach kranial zeigte, hat dieser Effekt auf die Vergleichbarkeit der gemessenen Ergebnisse keinen Einfluss.

### **4.4.5.4. Patientenkollektiv**

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit ASA I und II eingeschlossen. Gerade bei ASA >II und Antikoagulation darf nur eine vorsichtige Übertragung der Daten geschehen. Eine vorbestehende Antikoagulation erhöht das Risiko eines intrathekalen oder epiduralen Hämatoms signifikant<sup>32</sup>.

### **4.4.5.5. Sonstiges**

Eigentlich sollte vor dem ersten freien Gehen die perianale Empfindung (S4-5) getestet werden<sup>32</sup>, was in der vorliegenden Studie nicht standardmäßig durchgeführt wurde. Eine diesbezügliche Komplikation trat jedoch nicht auf.

Es wurde auch keine explizite Messung durchgeführt um die Dauer des vollständigen Motorblocks (Bromage-Score=3) zu bestimmen, wenngleich dies für bestimmte Operationen interessant sein kann.

#### **4.4.6. Klinischer Ausblick**

In der Studie von Yoos et al.<sup>158</sup> ist die Bitte formuliert, präklinische Daten von Probanden aus dem Vergleich von Bupivacain mit 2-Chloroprocain mit der Anwendung bei realen Patienten abzugleichen. Dies ist mit der vorliegenden Studie geschehen.

Außerdem wurden erneut Daten gesammelt, um, wie bei Korhonen<sup>81</sup> und Malhotra<sup>94</sup> gefordert, die Sicherheit von 2-Chloroprocain weiter zu bestätigen.

Auch wenn Bupivacain als Medikament sicher gilt, ist es bezüglich seiner Wirkdauer nicht tatsächlich geeignet für kurz dauernde, ambulante Eingriffe.

Geringe Dosen von Bupivacain führen nicht verlässlich zu einer motorischen Blockade, und sind laut Liu<sup>93</sup> eher schlecht in ihrer Wirkdauer einzuschätzen, während größere Dosen aufgrund des Harnverhaltes zu einer verlängerten postoperativen Erholungsphase führen können und somit für ambulante Operationen ungeeignet sind<sup>84</sup>.

Beide Medikamente sind für kurz dauernde Operationen verwendbar, 2-Chloroprocain führt jedoch zu einer statistisch signifikanten Verkürzung bis zur Entlassung und ist so gerade im ambulanten Bereich eine mögliche Alternative zu Lidocain. In den USA gibt es wiederholte Forderungen, 2-Chloroprocain auch für Spinalanästhesien zuzulassen<sup>52,114</sup>.

Es gibt auch den Vorschlag, Patienten, die ein niedriges Risiko für einen Harnverhalt aufweisen, bei der Verwendung von kurzwirksamen Medikamenten für die Spinalanästhesie im ambulanten Setting zu entlassen, bevor eine Miktion erfolgt<sup>102</sup>. Dies könnte bei der Verwendung von 2-Chloroprocain zu einer noch schnelleren Entlassung der Patienten führen und das Medikament wäre somit umso vorteilhafter für ambulante kurzdauernde Operationen in Spinalanästhesie. Bei Casati et al.<sup>30</sup> führte dieses Procedere bei Patienten, die 2-Chloroprocain erhielten, zu einer schnelleren Entlassung im Vergleich zu Patienten, die Lidocain verabreicht bekommen hatten.



Nach einer abgeklungenen Spinalanästhesie entlassen zu werden fühlt sich für Patienten im ambulanten Setting nicht als vorzeitig an<sup>50</sup>. Auch durch die Gabe von 2-3mg Midazolam (wie es in der Prämedikation der vorliegenden Studie vorgesehen war) ist im Vergleich zu Kochsalz keine Einschränkung der Entlassungsfähigkeit zu erwarten<sup>83</sup>.

Als negativer Punkt kann hier der zeitlich frühere Bedarf an Analgetika angeführt werden. Dies ist jedoch eine Folgeerscheinung der früheren Wirkbeendigung von 2-Chloroprocain und somit in Hinblick auf eine schnellere Entlassung mit ausreichend oralen Analgetika kein Hindernis für den Einsatz von 2-Chloroprocain gerade im ambulanten Bereich. Eine gute analgetische Therapie ist jedoch für eine hohe Patientenzufriedenheit erforderlich.

Die Kombination von 2-Chloroprocain mit Fentanyl<sup>148</sup> führte bei Probanden zu einer Verlängerung des Abklingens der Spinalanästhesie bis L1 und der Tolerierbarkeit eines Tourniquets ohne die Gesamtdauer wesentlich zu verlängern. Leider trat bei allen Probanden ein Pruritus auf. Yoos und Kopacz<sup>157</sup> konnten bei nur bei 2 von 33 Patienten und somit kein gehäuftes Auftreten von Pruritus feststellen. Da jedoch auch Hinweise gefunden wurden, dass zumindest bei Epiduralanästhesien die Wirkdauer von Morphin durch 2-Chloroprocain verkürzt wurde<sup>77</sup>, sind für eine klinische Empfehlung diesbezüglich noch weitere Studien, vor allem auch an realen Patienten, notwendig.

Die Beimischung von Clonidin zu 2-Chloroprocain resultierte bei Probanden in eine Verlängerung und Verbesserung der sensorischen und motorischen Blockade<sup>39</sup>. Auch diesbezüglich sind weitere Studien, insbesondere an realen Patienten, notwendig.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit einer ASA-Risikoklassifikation von  $\leq$ II eingeschlossen, zu der Verwendung von 2-Chloroprocain bei Patienten mit einem höheren ASA-Status sind ebenfalls weitere Studien bzw. klinische Erfahrungsberichte notwendig.

Die vorliegende Studie bestätigt die Eignung von 2-Chloroprocain zur Spinalanästhesie, liefert bestätigende Daten für die Sicherheit (bzgl. TNS, Harnverhalt, PDPH, PONV und anderen UAWs) und zeigt für 2-Chloroprocain im Vergleich mit Bupivacain eine mindestens ebenso schnelle Anschlagszeit der Wirkung (Operationsfähigkeit) bei für ambulante Eingriffe vorteilhafterem, schnellerem Abklingen der Spinalanästhesie (Entlassfähigkeit).

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** In der vorliegenden Arbeit werden zwei Lokalanästhetika in ihrer Wirksamkeit und ihrem Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf kurzdauernde, ambulante Operationen in Spinalanästhesie miteinander verglichen: Bupivacain aus dem Bereich der niedrigdosierten, langwirksamen Lokalanästhetika, und 2-Chloroprocain, ein kurzwirksames Lokalanästhetikum. Seit dem Abwenden von Lidocain aufgrund gehäuftem Auftreten von TNS fehlt nach wie vor ein geeignetes Lokalanästhetikum für diese Indikation<sup>100</sup>.

Durch eine prospektive, beobachterverblindete, randomisierte, Multicenter-Studie sollte die Nicht-Unterlegenheit von 50mg 1%igem 2-Chloroprocain im Vergleich zu 10mg 0,5%igem isobarem Bupivacain in Bezug auf die Anschlagszeit der sensorischen Blockade einer Spinalanästhesie auf Höhe Th10 bewiesen werden. Als bewiesen galt die Hypothese, wenn die Anschlagszeit der sensorischen Blockade auf Höhe Th10 der beiden Medikamente weniger als vier Minuten Unterschied aufwies.

**Methoden:** Es wurden 130 Patienten, bei denen eine Operation in Spinalanästhesie im Unterbauch oder an den unteren Extremitäten mit einer Dauer <40min durchgeführt wurde, randomisiert, die entweder 50mg 1%iges 2-Chloroprocain (n=66) oder 10mg 0,5%iges Bupivacain (n=64) erhielten. Die Anschlagszeiten der sensorischen und motorischen Blockade, die Zeiten zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade, zur Operationsbereitschaft, zum Abklingen der sensorischen und motorischen Blockade, bis zum Verlangen des ersten Analgetikums, bis zum freien Gehen, der Entlassungszeitpunkt und Nebenwirkungen nach 24h und sieben Tagen wurden als sekundäre Zielvariablen verblindet erhoben.

**Ergebnisse:** In Bezug auf die Anschlagszeit auf Höhe Th10 zeigte sich 2-Chloroprocain vergleichbar mit Bupivacain (7 vs. 8min). Die 2-Chloroprocain-Gruppe präsentierte eine schnellere Anschlagszeit der motorischen Blockade (5 vs. 6min), eine kürzere Zeit bis zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade (8,5 vs. 14min), eine kürzere Abklingzeit der sensorischen (105 vs. 225min) und motorischen (100 vs. 210min) Blockade, eine kürzere Zeit bis zum freien Gehen (142,5 vs. 290,5min) und bis zum Verlangen des ersten Analgetikums (120 vs. 293,5min) sowie einen schnelleren Entlassungszeitpunkt (150 vs. 325min) – alle Vergleiche mit  $p < 0,05$ . Kein Patient entwickelte transiente neurologische Symptome (TNS).

**Fazit:** Eine Spinalanästhesie mit 50mg 1%igem 2-Chloroprocain zeigt eine ähnliche Anschlagszeit der sensorischen Blockade auf Höhe Th10 wie 10mg 0,5%iges isobares Bupivacain. Es weist jedoch eine schnellere Erholung von der Spinalanästhesie auf.

Mit 2-Chloroprocain liegt nunmehr ein Lokalanästhetikum vor, das gerade für kurzdauernde ambulante Operationen in Spinalanästhesie ein günstiges Wirkspektrum zeigt. Dies bestätigt auch die nach Abschluss dieser Untersuchung erfolgte Zulassung<sup>1</sup> des Medikamentes für Spinalanästhesien für eine Operationsdauer <40 Minuten im März 2013<sup>24</sup>.

## 6. Summary

**Background:** In the present study two local anesthetics are being compared concerning their efficacy and side effects regarding their use in ambulatory surgery in spinal anesthesia which are bupivacaine, being a low-dosed long-acting local anesthetic, and 2-Chloroprocaine, being a short-acting one. Since lidocaine is no longer used due to TNS an appropriate local anesthetic had been missing for short duration ambulatory surgery.

This prospective, observer-blinded, randomized, multicenter study aimed at determining the non-inferiority of 50 mg of plain 1% 2-chloroprocaine vs. 10 mg of 0.5% plain bupivacaine in terms of sensory block onset time at T10 after spinal injection. The study hypothesis was that the difference in onset times of sensory block to T10 between the two drugs is  $\leq 4$  min.

**Methods:** One hundred and thirty patients undergoing lower abdominal or lower limb procedures ( $\leq 40$  min) were randomized to receive one of two treatments: 50 mg of plain 1% 2-chloroprocaine ( $n = 66$ ) or 10 mg of plain 0.5% bupivacaine ( $n = 64$ ). Times to sensory and motor block onsets, maximum sensory block level, readiness for surgery, regression of sensory and motor blocks, first analgesic requirements, unassisted ambulation, home discharge, and side effects after 24 h and 7 days were registered blindly.

**Results:** 2-Chloroprocaine was comparable with plain 0.5% bupivacaine in terms of time to sensory block at T10 level. The group with 2-chloroprocaine showed faster onsets of motor block (5 vs. 6 min), maximum sensory block level (8.5 vs. 14 min), resolution of sensory (105 vs. 225 min) and motor (100 vs. 210 min) blocks, unassisted ambulation (142.5 vs. 290.5 min), first analgesic requirement (120 vs. 293.5 min), and home discharge (150 vs. 325 min) (all comparisons,  $P < 0.05$ ). No chloroprocaine patient developed transient neurological symptoms.

**Conclusion:** Spinal anesthesia with 50 mg of plain 1% 2-chloroprocaine is similar to 10 mg of plain 0.5% bupivacaine in terms of onset of sensory block at T10 but shows quicker recovery from anesthesia than with 0.5% bupivacaine.

2-Chloroprocaine represents a local anesthetic that shows a well-suited profile especially for short duration ambulatory surgery. This is also confirmed by the official approval<sup>1</sup> of 2-chloroprocaine for spinal anesthesia for surgeries with a duration  $< 40$  minutes in March 2013 in Europe.<sup>24</sup>

## 7. Anhang

Variable	Beschreibung	Anzahl Gruppe C	Anzahl Gruppe B
Nikotingewohnheiten			
	0 (Nicht-Raucher)	48 (72,7%)	42 (65,6%)
	≤3/Tag	1 (1,5%)	2 (3,1%)
	4-6/Tag	1 (1,5%)	2 (3,1%)
	7-9/Tag	1 (1,5%)	0 (0,0%)
	≥10/Tag	15 (22,7%)	18 (28,1%)
Alkoholgenuss			
	0 (abstinenter)	28 (42,4%)	22 (34,4%)
	Gelegentlich	33 (50,0%)	30 (46,9%)
	1 alkoholisches Getränk/Tag	4 (6,1%)	2 (3,1%)
	2 alkoholische Getränke/Tag	1 (1,5%)	5 (7,8%)
	≥2 alkoholische Getränke/Tag	0 (0,00%)	5 (7,8%)
Koffein- oder andere Xanthingewohnheiten			
	0 (keine Einnahme)	7 (10,6%)	8 (12,5%)
	Gelegentlich	9 (13,6%)	5 (7,8%)
	1-2/Tag	25 (37,9%)	26 (40,6%)
	3-5/Tag	22 (33,3%)	23 (35,9%)
	>5/Tag	3 (4,6%)	2 (3,1%)

Tabelle 7. Lifestyle

Variable	Beschreibung	Gruppe C	Gruppe B
Operationsindikation			
	Gastrointestinale Erkrankungen	1 (1,5%)	1 (1,6%)
	Infektionen und Parasitenbefall	1 (1,5%)	2 (3,1%)
	Verletzungen, Vergiftungen und periprozedurale Komplikationen	0 (0,0%)	1 (1,6%)
	Diagnostik	12 (18,2%)	9 (14,1%)
	Muskuloskelettale und Bindegewebserkrankungen	3 (4,6%)	4 (6,3%)
	Gutartige, bösartige und sonstige Neoplasien (inklusive Zysten und Polypen)	3 (4,6%)	2 (3,1%)
	Fortpflanzungsorgane und Brusterkrankungen	4 (6,1%)	6 (9,4%)
	Chirurgische und medizinische Verfahren	42 (63,6%)	39 (61,0%)

Tabelle 8. Operationsindikation

Variable	Zeitpunkt	Beschreibung	Gruppe C (n=66)	Gruppe B (n=64)
SBP (in mmHg)	Screeningtag			
		Mittelwert±Standardabweichung	126±14	127±18
		Minimal/Maximal	100/160	90/190
	Operationstag vor Injektion			
		Mittelwert±Standardabweichung	131±21	133±23
		Minimal/Maximal	100/212	94/198
DBP (in mmHg)	Entlassung			(n=62)
		Mittelwert±Standardabweichung	123±15	125,5±16
		Minimal/Maximal	94/170	90/160
	Screeningtag			
		Mittelwert±Standardabweichung	78±9	78±17
		Minimal/Maximal	55/95	50/100
HR (in min-1)	Operationstag vor Injektion			
		Mittelwert±Standardabweichung	77±11	80±14
		Minimal/Maximal	55/106	53/118
	Entlassung		(n=65)	(n=62)
		Mittelwert±Standardabweichung	74±10	76±9
		Minimal/Maximal	53/100	58/95
SpO2 (in %)	Screeningtag			
		Mittelwert±Standardabweichung	72±10,5	72,5±12
		Minimal/Maximal	52/101	43/107
	Operationstag vor Injektion			
		Mittelwert±Standardabweichung	76±13	75±13
		Minimal/Maximal	53/110	45/114
SpO2 (in %)	Entlassung		(n=65)	(n=62)
		Mittelwert±Standardabweichung	69±12	68±10
		Minimal/Maximal	42/105	48/90
	Screeningtag		(n=34)	(n=34)
		Mittelwert±Standardabweichung	98±1,5	98±1,5
		Minimal/Maximal	93/100	94/100
SpO2 (in %)	Operationstag vor Injektion			(n=62)
		Mittelwert±Standardabweichung	97±5	97±2
		Minimal/Maximal	64/100	91/100
	Entlassung		(n=65)	(n=62)
		Mittelwert±Standardabweichung	97±5	97±2
		Minimal/Maximal	58/100	91/100

Tabelle 9. **Vitalparameter**

Abkürzungen: SBP=systolischer Blutdruck, DBP=diastolischer Blutdruck, HR=Herzfrequenz, SpO2=Sauerstoffsättigung

Die Variablen beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf alle randomisierten 130 Patienten.

### Verhütungsmethoden

Von den insgesamt 56 randomisierten Frauen waren 16 (28,6%) in Menopause, hysterektomiert oder aus anderen Gründen infertil. 14 (25,0%) lebten sexuell abstinert, während 10 (17,8%) Verhütungsmethoden wie orale Kontrazeptiva, Kondom oder andere Methoden einsetzten. 16 (28,6%) wandten keine Verhütungsmethode an.

Parameter	Beschreibung	Gruppe C	Gruppe B
HR (in min-1)			
	Mittelwert±Standardabweichung	69±11	68±14
	Minimal/Maximal	37/101	40/125
	Anzahl	65	63
PQ-Intervall (in ms)			
	Mittelwert±Standardabweichung	148±28	156±26
	Minimal/Maximal	80/210	80/223
	Anzahl	59	55
QRS-Zacke (in ms)			
	Mittelwert±Standardabweichung	82±14	84±15
	Minimal/Maximal	40/106	40/118
	Anzahl	58	55
QT-Zeit (in ms)			
	Mittelwert±Standardabweichung	371±45	376±41
	Minimal/Maximal	220/513	240/454
	Anzahl	56	554

Tabelle 10. **EKG-Parameter.** Diese Angaben beziehen sich auf den Screeningtag.

Variable	Beschreibung	Gruppe C	Gruppe B
Vorerkrankungen			
	Vorhanden	44 (66,7%)	49 (76,6%)
	Nicht-vorhanden	22 (33,3%)	15 (23,4%)
Vorherige/aktuelle Medikation			
	Ja	34 (51,5%)	33 (51,6%)
	Nein	32 (48,5%)	31 (48,4%)

Tabelle 11. **Patienten mit vorbekannten Erkrankungen und Medikation am Screeningtag**

Variable	Beschreibung	Gruppe C	Gruppe B
Prämedikation notwendig			
	Ja	20 (30,3%)	20 (31,2%)
	Nein	46 (69,7%)	44 (68,8%)

Tabelle 12. **Prämedikationsgabe**

Variable	Beschreibung	Gruppe C	Gruppe B
mg/kgKG			
	Mittelwert±Standardabweichung	0,7±0,1	0,1±0,02
	Variationskoeffizient (SD/MW) in %	17,7	17,4
	Minimal/Maximal	0,5/1,1	0,1/0,2

Tabelle 13. **Dosierung nach Körpergewicht**



## 8. Literaturverzeichnis

1. <https://imedikament.de/ampres-10-mg-ml-injektionsloesung#fachinformation>. Accessed 26.01.2016.
2. <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed 17.05.2016.
3. Aldrete J. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995;7(1):89-91.
4. Aldrete J, Kroulik D. A Postanesthetic Recovery Score. *Anesth Analg*. 1970;49(6):924-934.
5. Allen P, Johnson R. Subarachnoid injection during extradural analgesia for labour using 2-chloroprocaine. *Anaesthesia*. 1979;34(9):874-876.
6. Baker MT. Chloroprocaine or sulfite toxicity? *Anesthesiology*. 2004;101(5):1247; author reply 1247-1248.
7. Balderi T, Carli F. Urinary retention after total hip and knee arthroplasty. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(2):120-130.
8. Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2009;110(5):1139-1157.
9. Bang-Vojdanovski B, Hannibal H, Eberhardt M. [The importance of needle type and immobilization for post-spinal head pain. Remarks on the work of J. Hafer et al. *Anaesthesist* (1997) 46:860-866]. *Anaesthesist*. 1998;47(6):518-521.
10. Barker AE. A Report on Clinical Experiences With Spinal Analgesia In 100 Cases, And Some Reflections On The Procedure. *Br Med J*. 1907;1(2412):665-674.
11. Barsa J, Batra M, Fink BR, Sumi SM. A comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidocaine, bupivacaine, 2-chloroprocaine, and a mixture of 2-chloroprocaine and bupivacaine. *Anesth Analg*. 1982;61(12):961-967.
12. Baumgarten R. Spinal anesthesia research: let's not be hasty. *Anesth Analg*. 2007;105(6):1862-1863.
13. Beardsley D, Holman S, Gantt R, et al. Transient neurologic deficit after spinal anesthesia: local anesthetic maldistribution with pencil point needles? *Anesth Analg*. 1995;81(2):314-320.
14. Ben-David B, Levin H, Solomon E, Admoni H, Vaida S. Spinal bupivacaine in ambulatory surgery: the effect of saline dilution. *Anesth Analg*. 1996;83(4):716-720.
15. Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg*. 1997;85(3):560-565.
16. Bier A. Versuche über Cocainisierung des Rückenmarkes. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1899(51):361-369.
17. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology*. Vol 98. United States2003:530-547.
18. Breebaart M, Vercauteren M, Hoffmann V, Adriaensen H. Urinary bladder scanning after day-case arthroscopy under spinal anaesthesia: comparison between lidocaine, ropivacaine, and levobupivacaine. *Br J Anaesth*. 2003;90(3):309-313.
19. Buettner J, Wresch KP, Klose R. Postdural puncture headache: comparison of 25-gauge Whitacre and Quincke needles. *Reg Anesth*. 1993;18(3):166-169.
20. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1503-1508.
21. Cameron AE, Arnold RW, Ghorisa MW, Jamieson V. Spinal analgesia using bupivacaine 0.5% plain. Variation in the extent of the block with patient age. *Anaesthesia*. 1981;36(3):318-322.
22. Camorcia M, Capogna G, Columb M. Effect of sex and pregnancy on the potency of intrathecal bupivacaine: determination of ED50 for motor block with the up-down sequential allocation method. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(4):240-244.
23. Camponovo C, Fanelli A, Ghisi D, Cristina D, Fanelli G. A prospective, double-blinded, randomized, clinical trial comparing the efficacy of 40 mg and 60 mg hyperbaric 2% prilocaine versus 60 mg plain 2% prilocaine for intrathecal anesthesia in ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2010;111(2):568-572.
24. Camponovo C, Wulf H, Ghisi D, et al. Intrathecal 1% 2-chloroprocaine vs. 0.5% bupivacaine in ambulatory surgery: a prospective, observer-blinded, randomised, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:560-566.
25. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1992;76(6):906-916.
26. Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS, Crane B, Moore J. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89(1):24-29.
27. Casati A, Cappelleri G, Fanelli G, et al. Regional anaesthesia for outpatient knee arthroscopy: a randomized clinical comparison of two different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(5):543-547.

28. Casati A, Danelli G, Berti M, et al. Intrathecal 2-chloroprocaine for lower limb outpatient surgery: a prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation. *Anesth Analg*. 2006;103(1):234-238.
29. Casati A, Fanelli G, Aldegheri G, et al. Frequency of hypotension during conventional or asymmetric hyperbaric spinal block. *Reg Anesth Pain Med*. 1999;24(3):214-219.
30. Casati A, Fanelli G, Danelli G, et al. Spinal anesthesia with lidocaine or preservative-free 2-chloroprocaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind comparison. *Anesth Analg*. 2007;104(4):959-964.
31. Casati A, Vinciguerra F. Intrathecal anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15(5):543-551.
32. Chakravorty N, Jain R, Chakravorty D, C R. Spinal anaesthesia in the ambulatory setting - A Review. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2003;47(3):167-173.
33. Chen J, You J. Current status of surgical treatment for hemorrhoids--systematic review and meta-analysis. *Chang Gung Med J*. 2010;33(5):488-500.
34. Clarke GA, Power KJ. Spinal anaesthesia for day case surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 1988;70(3):144-146.
35. Covino BG. Potential neurotoxicity of local anaesthetic agents. *Can Anaesth Soc J*. 1983;30(2):111-116.
36. Covino BG. Pharmacology of local anesthetic agents. *Ration Drug Ther*. 1987;21(8):1-9.
37. Dahl JB, Schultz P, Anker-Moller E, Christensen EF, Staunstrup HG, Carlsson P. Spinal anaesthesia in young patients using a 29-gauge needle: technical considerations and an evaluation of postoperative complaints compared with general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1990;64(2):178-182.
38. Dahl V, Gierloff C, Omland E, Raeder JC. Spinal, epidural or propofol anaesthesia for out-patient knee arthroscopy? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(10):1341-1345.
39. Davis BR, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added clonidine. *Anesth Analg*. 2005;100(2):559-565.
40. Drasner K. Chloroprocaine spinal anesthesia: back to the future? *Anesth Analg*. 2005;100(2):549-552.
41. Drolet P, Veillette Y. Back pain following epidural anesthesia with 2-chloroprocaine (EDTA-free) or lidocaine. *Reg Anesth*. 1997;22(4):303-307.
42. Duncan PG, Cohen MM, Tweed WA, et al. The Canadian four-centre study of anaesthetic outcomes: III. Are anaesthetic complications predictable in day surgical practice? *Can J Anaesth*. 1992;39(5 Pt 1):440-448.
43. Eberhart LH, Morin AM, Kranke P, Geldner G, Wulf H. [Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. A quantitative systematic overview (meta-analysis) of randomized controlled studies]. *Anaesthesist*. 2002;51(7):539-546.
44. Fanelli G, Borghi B, Casati A, Bertini L, Montebugnoli M, Torri G. Unilateral bupivacaine spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopy. Italian Study Group on Unilateral Spinal Anesthesia. *Can J Anaesth*. 2000;47(8):746-751.
45. Flaatten H, Raeder J. Spinal anaesthesia for outpatient surgery. *Anaesthesia*. 1985;40(11):1108-1111.
46. Foldes FF, Mc NP. 2-Chloroprocaine: a new local anesthetic agent. *Anesthesiology*. 1952;13(3):287-296.
47. Ford DJ, Raj PP. Peripheral neurotoxicity of 2-chloroprocaine and bisulfite in the cat. *Anesth Analg*. 1987;66(8):719-722.
48. Forster JG, Kallio H, Rosenberg PH, Harilainen A, Sandelin J, Pitkanen MT. Chloroprocaine vs. articaine as spinal anaesthetics for day-case knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):273-281.
49. Freedman JM, Li DK, Drasner K, Jaskela MC, Larsen B, Wi S. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: an epidemiologic study of 1,863 patients. *Anesthesiology*. 1998;89(3):633-641.
50. Fritz KW, Seidlitz P. [Spinal anesthesia for ambulatory arthroscopy. The view of the patients: results and patient's viewpoint]. *Anaesthesist*. 1997;46(5):430-433.
51. Gissen A, Datta S, Lambert D. The Chloroprocaine Controversy. *Regional Anesthesia*. 1984;9(3):124-145.
52. Goldblum E, Atchabahian A. The use of 2-chloroprocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(5):545-552.
53. Gonano C, Leitgeb U, Sitzwohl C, Ihra G, Weinstabl C, Kettner SC. Spinal versus general anesthesia for orthopedic surgery: anesthesia drug and supply costs. *Anesth Analg*. 2006;102(2):524-529.
54. Gonter AF, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: a comparison with procaine in volunteers. *Anesth Analg*. 2005;100(2):573-579.
55. Grau T, Fatehi S, Motsch J, Bartussek E. [Survey on current practice of regional anaesthesia in Germany, Austria, and Switzerland. Part 2: Use, success rates and techniques]. *Anaesthesist*. 2004;53(9):847-855.
56. Greene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg*. 1985;64(7):715-730.
57. Hafer J, Rupp D, Wollbruck M, Engel J, Hempelmann G. [The effect of needle type and immobilization on postspinal headache]. *Anaesthesist*. 1997;46(10):860-866.
58. Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design. Metaanalyses. *Anesthesiology*. 1994;81(6):1376-1383.
59. Hampl KF, Schneider MC, Pargger H, Gut J, Drewe J, Drasner K. A similar incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 2% and 5% lidocaine. *Anesth Analg*. 1996;83(5):1051-1054.

60. Hampl KF, Schneider MC, Ummenhofer W, Drewe J. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1995;81(6):1148-1153.
61. Hejtmanek MR, Pollock JE. Chloroprocaine for spinal anesthesia: a retrospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):267-272.
62. Hersh EV, Condouris GA, Havelin D. Actions of intrathecal chloroprocaine and sodium bisulfite on rat spinal reflex function utilizing a noninvasive technique. *Anesthesiology*. 1990;72(6):1077-1082.
63. Hiller A, Rosenberg PH. Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with 4% mepivacaine and 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth*. 1997;79(3):301-305.
64. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg*. 1999;88(4):797-809.
65. Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK, Schroeder DR, Besse JA. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: central nervous system complications. Perioperative Outcomes Group. *Anesth Analg*. 1997;84(3):578-584.
66. Horlocker TT, Wedel DJ. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25(1):83-98.
67. Horlocker TT, Wedel DJ. Local anesthetic toxicity--does product labeling reflect actual risk? *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(6):562-567.
68. <http://www.drugs.com/pro/chloroprocaine.html>. Accessed 18.11.2015.
69. Hubler M. [Regional anesthesia in ambulatory operations]. *Anaesthesist*. 2001;50(4):287-289.
70. Hynson JM, Sessler DI, Glosten B. Back pain in volunteers after epidural anesthesia with chloroprocaine. *Anesth Analg*. 1991;72(2):253-256.
71. Jankowski CJ, Hebl JR, Stuart MJ, et al. A comparison of psoas compartment block and spinal and general anesthesia for outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1003-1009, table of contents.
72. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR. Quantitative histologic analysis of local anesthetic-induced injury to rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;250(1):406-413.
73. Kalichman MW, Powell HC, Reisner LS, Myers RR. The role of 2-chloroprocaine and sodium bisulfite in rat sciatic nerve edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986;45(5):566-575.
74. Kallio H, Snäll E, Kero M, Rosenberg P. A comparison of intrathecal plain solutions containing ropivacaine 20 or 15mg versus bupivacaine 10mg. *Anesth Analg*. 2004;99(3):713-717.
75. Kamphuis ET, Ionescu TI, Kuipers PW, de Gier J, van Venrooij GE, Boon TA. Recovery of storage and emptying functions of the urinary bladder after spinal anesthesia with lidocaine and with bupivacaine in men. *Anesthesiology*. 1998;88(2):310-316.
76. Kane RE. Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1981;60(3):150-161.
77. Karambelkar DJ, Ramanathan S. 2-Chloroprocaine antagonism of epidural morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(6):774-778.
78. Kim Y, Mazza N, Marx G. Massive spinal block with hemicranial palsy after "test dose" for extradural analgesia. *Anesthesiology*. 1975;43(3):370-372.
79. Kitagawa N, Oda M, Totoki T. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology*. 2004;100(4):962-967.
80. Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: minimum effective dose. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30(1):36-42.
81. Korhonen AM. Use of spinal anaesthesia in day surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(6):612-616.
82. Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, Ravaska P, Korttila KT. A comparison of selective spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine and general anesthesia with desflurane for outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1668-1673, table of contents.
83. Korttila K. Recovery from outpatient anaesthesia. Factors affecting outcome. *Anaesthesia*. 1995;50 Suppl:22-28.
84. Kouri ME, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: a comparison with lidocaine in volunteers. *Anesth Analg*. 2004;98(1):75-80, table of contents.
85. Kuusniemi KS, Pihlajamäki KK, Pitkanen MT, Korkeila JE. Low-dose bupivacaine: a comparison of hypobaric and near isobaric solutions for arthroscopic surgery of the knee. *Anaesthesia*. 1999;54(6):540-545.
86. Lacasse MA, Roy JD, Forget J, et al. Comparison of bupivacaine and 2-chloroprocaine for spinal anesthesia for outpatient surgery: a double-blind randomized trial. *Can J Anaesth*. 2011;58(4):384-391.
87. Lambert DH, Strichartz GR. In defense of in vitro findings. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1246-1247; author reply 1247-1248.
88. Leonard M. Carl Koller: mankind's greatest benefactor? The story of local anesthesia. *J Dent Res*. 1998;77(4):535-538.
89. Li DF, Bahar M, Cole G, Rosen M. Neurological toxicity of the subarachnoid infusion of bupivacaine, lignocaine or 2-chloroprocaine in the rat. *Br J Anaesth*. 1985;57(4):424-429.
90. Li S, Coloma M, White PF, et al. Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1225-1230.
91. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2001;94(5):888-906.

92. Liu SS, Strodtbeck WM, Richman JM, Wu CL. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2005;101(6):1634-1642.
93. Liu SS, Ware PD, Allen HW, Neal JM, Pollock JE. Dose-response characteristics of spinal bupivacaine in volunteers. Clinical implications for ambulatory anesthesia. *Anesthesiology.* 1996;85(4):729-736.
94. Malhotra D, Gupta S. Is spinal anaesthesia useful in day surgery? *JK Science.* 2008;10:58-61.
95. Malinovsky JM, Charles F, Kick O, et al. Intrathecal anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg.* 2000;91(6):1457-1460.
96. Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P, et al. Intrathecal bupivacaine in humans: influence of volume and baricity of solutions. *Anesthesiology.* 1999;91(5):1260-1266.
97. Marshall SI, Chung F. Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1999;88(3):508-517.
98. Milligan KR. Recent advances in local anaesthetics for spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(11):837-847.
99. Moore DC, Spierdijk J, vanKleef JD, Coleman RL, Love GF. Chloroprocaine neurotoxicity: four additional cases. *Anesth Analg.* 1982;61(2):155-159.
100. Mulroy MF, Larkin KL, Hodgson PS, Helman JD, Pollock JE, Liu SS. A comparison of spinal, epidural, and general anesthesia for outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg.* 2000;91(4):860-864.
101. Mulroy MF, Salinas FV. Neuraxial techniques for ambulatory anesthesia. *Int Anesthesiol Clin.* 2005;43(3):129-141.
102. Mulroy MF, Salinas FV, Larkin KL, Polissar NL. Ambulatory surgery patients may be discharged before voiding after short-acting spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiology.* 2002;97(2):315-319.
103. Mulroy MF, Wills RP. Spinal anesthesia for outpatients: appropriate agents and techniques. *J Clin Anesth.* 1995;7(7):622-627.
104. Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS, Powell HC. Neurotoxicity of local anesthetics: altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. *Anesthesiology.* 1986;64(1):29-35.
105. Na KB, Kopacz DJ. Spinal chloroprocaine solutions: density at 37 degrees C and pH titration. *Anesth Analg.* 2004;98(1):70-74, table of contents.
106. Nair G, Abrishami A, Lermite J, Chung F. Systematic review of spinal anaesthesia using bupivacaine for ambulatory knee arthroscopy. *Br J Anaesth.* 2009;102(3):307-315.
107. Neal JM, Deck JJ, Kopacz DJ, Lewis MA. Hospital discharge after ambulatory knee arthroscopy: A comparison of epidural 2-chloroprocaine versus lidocaine. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(1):35-40.
108. Niesel HC, Van Aken H. *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, regionale Schmerztherapie : 115 Tabellen.* 2., überarb. Aufl. ed. Stuttgart {[u.a.]}: Thieme; 2003.
109. OpenDrugDataBase. <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/%3A!fachinfo,25056911>. 21.06.2011; <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/%3A!fachinfo,25056911>, 21.06.2011.
110. OpenDrugDataBase. <http://ch.oddb.org/en/gcc/resolve/pointer/!fachinfo,34>. 21.06.2011; <http://ch.oddb.org/en/gcc/resolve/pointer/!fachinfo,34>.
111. Palas T. 1% chloroprocaine for spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28:A52.
112. Pavlin DJ, Pavlin EG, Gunn HC, Taraday JK, Koerschgen ME. Voiding in patients managed with or without ultrasound monitoring of bladder volume after outpatient surgery. *Anesth Analg.* 1999;89(1):90-97.
113. Pitkanen M, Haapaniemi L, Tuominen M, Rosenberg PH. Influence of age on spinal anaesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth.* 1984;56(3):279-284.
114. Pollock J. Intrathecal chloroprocaine--not yet "safe" by US FDA parameters. *Int Anesthesiol Clin.* 2012;50(1):93-100.
115. Pollock JE. Transient neurologic symptoms: etiology, risk factors, and management. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27(6):581-586.
116. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE. Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1996;84(6):1361-1367.
117. Ravindran RS, Bond VK, Tasch MD, Gupta CD, Luerssen TG. Prolonged neural blockade following regional analgesia with 2-chloroprocaine. *Anesth Analg.* 1980;59(6):447-451.
118. Ravindran RS, Turner MS, Muller J. Neurologic effects of subarachnoid administration of 2-chloroprocaine-CE, bupivacaine, and low pH normal saline in dogs. *Anesth Analg.* 1982;61(3):279-283.
119. Rawal N. Analgesia for day-case surgery. *Br J Anaesth.* 2001;87(1):73-87.
120. Ready LB, Plumer MH, Haschke RH, Austin E, Sumi SM. Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology.* 1985;63(4):364-370.
121. Reisner LS, Hochman BN, Plumer MH. Persistent neurologic deficit and adhesive arachnoiditis following intrathecal 2-chloroprocaine injection. *Anesth Analg.* 1980;59(6):452-454.
122. Riggi SJ. Chloroprocaine: neurotoxicity and formulations in perspective. *Anesth Analg.* 1982;61(8):715-717.
123. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000;321(7275):1493.

124. Rosen MA, Baysinger CL, Shnider SM, et al. Evaluation of neurotoxicity after subarachnoid injection of large volumes of local anesthetic solutions. *Anesth Analg*. 1983;62(9):802-808.
125. Sakura S, Bollen A, Ciriales R, Drasner K. Local Anesthetic Neurotoxicity Does Not Result from Blockade of Voltage-Gated Sodium Channels. *Anesth Analg*. 1995;81:338-346.
126. Schafer MK, Wittenmeier E. [Ambulatory and day surgery]. *Anaesthesist*. 2003;52(11):1046-1054.
127. Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, et al. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg*. 1993;76(5):1154-1157.
128. Schulte-Sasse U. [Anesthesia for surgery in ambulatory patients: organizational aspects of the hospital physician]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1995;30(2):77-85.
129. Sell A, Tein T, Pitkanen M. Spinal 2-chloroprocaine: effective dose for ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(5):695-699.
130. Seravalli E, Lear E. Toxicity of chloroprocaine and sodium bisulfite on human neuroblastoma cells. *Anesth Analg*. 1987;66(10):954-958.
131. Seravalli EP, Lear E, Cottrell JE. Cell membrane fusion by chloroprocaine. *Anesth Analg*. 1984;63(11):985-990.
132. Sheskey MC, Rocco AG, Bizzarri-Schmid M, Francis DM, Edstrom H, Covino BG. A dose-response study of bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1983;62(10):931-935.
133. Smith KN, Kopacz DJ, McDonald SB. Spinal 2-chloroprocaine: a dose-ranging study and the effect of added epinephrine. *Anesth Analg*. 2004;98(1):81-88, table of contents.
134. Steiner L, Hauenstein L, Ruppen W, Hampl K, Seeberger M. Bupivacaine concentrations in lumbar cerebrospinal fluid in patients with failed spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):839-844.
135. Stevens RA, Urmey WF, Urquhart BL, Kao TC. Back pain after epidural anesthesia with chloroprocaine. *Anesthesiology*. 1993;78(3):492-497.
136. Stienstra R, Gielen M, van Poorten F, Kroon JW. Spinal anesthesia with plain bupivacaine 0.5%: regression of sensory and motor blockade with different temperatures of the anesthetic solution. *Anesth Analg*. 1989;69(5):593-597.
137. Stienstra R, van Poorten JF. Plain or hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1987;66(2):171-176.
138. Taniguchi M, Bollen AW, Drasner K. Sodium bisulfite: scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? *Anesthesiology*. 2004;100(1):85-91.
139. Tarkkila PJ. Incidence and causes of failed spinal anesthetics in a university hospital: a prospective study. *Reg Anesth*. 1991;16(1):48-51.
140. Thoennissen J, Herkner H, Lang W, Domanovits H, Laggner AN, Mullner M. Does bed rest after cervical or lumbar puncture prevent headache? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2001;165(10):1311-1316.
141. Traore M, Diallo A, Coulibaly Y, Guinto C, Timbo S, Thomas J. Cauda equina syndrome and profound hearing loss after spinal anesthesia with isobaric bupivacaine. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1863-1864.
142. Tuominen M, Kalso E, Rosenberg PH. Effects of posture on the spread of spinal anaesthesia with isobaric 0.75% or 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth*. 1982;54(3):313-318.
143. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth*. 2003;91(5):718-729.
144. Urmey WF, Stanton J, Bassin P, Sharrock NE. The direction of the Whitacre needle aperture affects the extent and duration of isobaric spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1997;84(2):337-341.
145. Vaghadia H. Spinal anaesthesia for outpatients: controversies and new techniques. *Can J Anaesth*. 1998;45(5 Pt 2):R64-75.
146. Vaghadia H, Neilson G, Lennox P. Selective spinal anesthesia for outpatient transurethral prostatectomy (TURP): randomized controlled comparison of chloroprocaine with lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(2):217-223.
147. Van Zundert A, Grouls R, Korsten H, Lambert D. Spinal anesthesia. Volume or concentration--what matters? *Reg Anesth*. 1996;21(2):112-118.
148. Vath JS, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added fentanyl. *Anesth Analg*. 2004;98(1):89-94, table of contents.
149. Wang BC, Hillman DE, Spielholz NI, Turndorf H. Chronic neurological deficits and Nesacaine-CE--an effect of the anesthetic, 2-chloroprocaine, or the antioxidant, sodium bisulfite? *Anesth Analg*. 1984;63(4):445-447.
150. Wang BC, Li D, Hiller JM, Simon EJ, Budzilovich G, Hillman DE. Lumbar subarachnoid ethylenediaminetetraacetate induces hindlimb tetanic contractions in rats: prevention by CaCl<sub>2</sub> pretreatment; observation of spinal nerve root degeneration. *Anesth Analg*. 1992;75(6):895-899.
151. Warren DT, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added dextrose. *Anesth Analg*. 2004;98(1):95-101, table of contents.
152. Wildsmith JA, Strichartz GR. Local anaesthetic drugs--an historical perspective. *Br J Anaesth*. 1984;56(9):937-939.

153. Winnie AP, Nader AM. Santayana's prophecy fulfilled. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(6):558-564.
154. Woerth S, Bullard J, Alpert C. Total Spinal Anesthesia, A Late Complication of Epidural Anesthesia. *Anesthesiology.* 1977;47(4):380-381.
155. Wong J, Marshall S, Chung F, Sinclair D, Song D, Tong D. Spinal anesthesia improves the early recovery profile of patients undergoing ambulatory knee arthroscopy. *Can J Anaesth.* 2001;48(4):369-374.
156. Wulf HF. The centennial of spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89(2):500-506.
157. Yoos JR, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine for surgery: an initial 10-month experience. *Anesth Analg.* 2005;100(2):553-558.
158. Yoos JR, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine: a comparison with small-dose bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg.* 2005;100(2):566-572.
159. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics: a systematic review of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1811-1816.
160. Zoremba M, Wulf H. [Spinal anaesthesia in day case surgery--Old technique--new trends]. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2010;45(3):176-180.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
G	Gauge
KBV	Koloniebildungsvermögen
KG	Körpergewicht
L	lumbal
LWK	Lendenwirbelkörper
n.s.	nicht signifikant
PDPH	Postdurapunktionskopfschmerz (post-dural puncture headache)
PONV	Postoperatives Nausea und Vomiting/postoperative Übelkeit und Erbrechen
S	sakral
T <sub>an</sub>	Zeitpunkt, an dem zum ersten Mal Analgetika verlangt werden
T <sub>ea</sub>	Zeit bis zum Ende der Anästhesie
T <sub>hd</sub>	Zeitpunkt einer möglichen Entlassung
T <sub>mb</sub>	Zeit bis zum Erreichen der motorischen Blockade
T <sub>mb=0</sub>	Zeit bis zum Abklingen der motorischen Blockade
T <sub>sbMAX</sub>	Zeit bis zum Erreichen der maximalen sensorischen Blockade
T <sub>ua</sub>	Zeit bis zum freien Gehen (unassisted ambulation)
Th	thorakal
TNS	transiente neurologische Symptome
TURP	transurethrale radikale Prostatektomie
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

## 10. Verzeichnis der Akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Bender, Boudriot, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, del Rey, Donner-Banzhoff, Eberhart, Eilers, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Geks, Gerdes, Görg, Gress, Grundmann, Hertl, Hilt, Holland, Hörle, Jerrentrup, Kill, Klose, Koczulla, Koolman, König, Krieg, Kroll, Lang, Lange, Lill, Lohoff, Maier, Mandrek, Mittag, Moll, Morin, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Opitz, Plant, Renz, Richter, Riera, Riße, Röhm, Rolfes, Röper, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schofer, Schrader, Seitz, Sevinc, Steiniger, Teymoortash, Vassiliou, Vogelmeier, Wagner, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf, Wündisch und Zemlin.

.



# 11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Wulf möchte ich herzlich danken für die Bereitstellung des Themas, die gute Betreuung mit Humor und Geduld, die Überlassung der verwendeten Bilder und prompte Korrektur dieser Arbeit.

Den Herren Jan Saupt und Tilo Koch danke ich für die organisatorische Betreuung und Unterstützung während des klinischen Teils meiner Arbeit.

Zudem danke ich Herrn Dr. med. Anian Plank als Prüfarzt für die Durchführung der Studie. Auch den Co-Autoren der Studie (C. Camponovo, D. Ghisi, A. Fanelli, T. Riva, D. Cristina, T. Vassiliou und G. Fanelli) möchte ich für die Zusammenarbeit meinen Dank aussprechen.

Ich danke allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, außerdem den Schwestern und Pflegern im OP und auf den Stationen.

Ich danke Laura und Dominik, die mit mir durch die Zeit gingen. Und auch ein Dankeschön an Christa in der Anästhesieambulanz, die uns so geduldig ertragen hat.

Ein großes Dankeschön richte ich auch an Wiebke Reinert für ihren tatkräftigen Beistand.

Außerdem danke ich meiner Familie von ganzem Herzen. Für ihre Liebe und Geduld, für die moralische, seelische und finanzielle Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Promotionszeit.